

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-509988

(P2009-509988A)

(43) 公表日 平成21年3月12日(2009.3.12)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 413/12 (2006.01)	C07D 413/12	C S P 4 C O 6 3
C07D 417/12 (2006.01)	C07D 417/12	4 C O 8 6
C07D 417/14 (2006.01)	C07D 417/14	
A61K 31/4245 (2006.01)	A61K 31/4245	
A61K 31/427 (2006.01)	A61K 31/427	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 172 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-532647 (P2008-532647)	(71) 出願人	399050909 サノフィー・アベンティス フランス 75013 パリ、アヴニュ・ドウ ・フランス 174番
(86) (22) 出願日	平成18年9月26日 (2006.9.26)	(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(85) 翻訳文提出日	平成20年5月23日 (2008.5.23)	(74) 代理人	100105290 弁理士 三輪 昭次
(86) 國際出願番号	PCT/EP2006/009303	(74) 代理人	100140132 弁理士 竹林 則幸
(87) 國際公開番号	W02007/039177	(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(87) 國際公開日	平成19年4月12日 (2007.4.12)		
(31) 優先権主張番号	05021277.8		
(32) 優先日	平成17年9月29日 (2005.9.29)		
(33) 優先権主張国	歐州特許庁 (EP)		

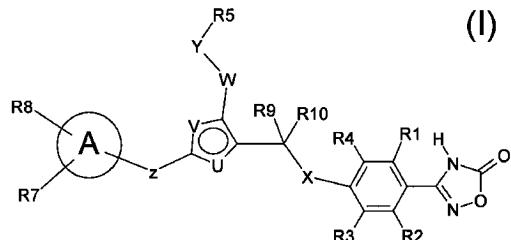
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】フェニル-及びピリジニル-1, 2, 4-オキサジアゾロン誘導体、その製造方法、及び医薬品としてのその使用

(57) 【要約】

本発明は、PPARデルタ作動薬活性を示す全ての立体異性の形態及び任意の割合の混合物にあるフェニル-1, 2, 4-オキサジアゾロン誘導体、並びに生理学的に許容されるその塩及び互変異性体に関する。記載されていることは、式(I)、ここで、それらの基は定義されている通りである、の化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにその製造法である。本化合物は脂肪酸代謝の障害及びグルコース利用障害の治療及び/又は予防と共に、インスリン抵抗性が関与する障害や中枢及び末梢神経系の脱髓疾患や他の神經変性障害の治療及び/又は予防に適している。

【化1】

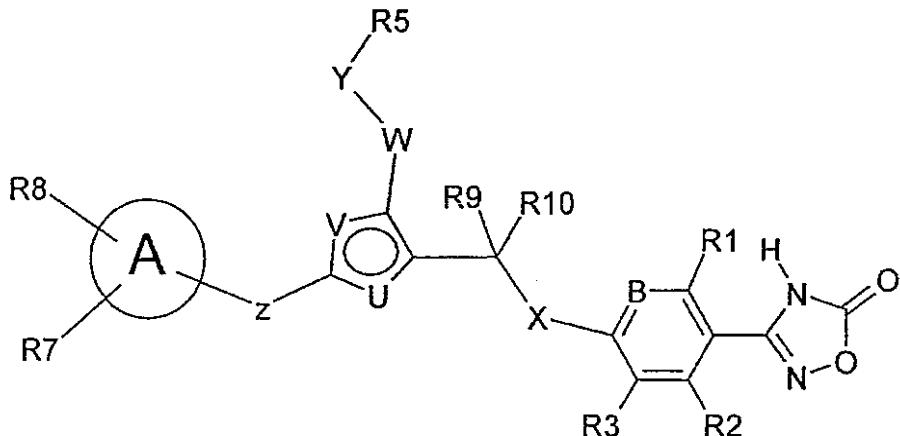


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

式 I

の化合物、全てのその立体異性体及び任意の割合の混合物、並びに生理学的に許容される
その塩及び互変異性体。

20

式中、

B は、C (R 4) 又はN であり；

R 1 は、H、ハロゲン、(C₁ - C₈) アルキル、(C₀ - C₄) アルキレン-O-(C₀ - C₄) アルキレン-H、(C₃ - C₇) シクロアルキル、SC₂H₃、CN であり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換、又はF により1から5重に置換され；

R 2、R 3、R 4 は、独立に、H、ハロゲン、(C₁ - C₈) アルキル、(C₀ - C₄) アルキレン-O-(C₀ - C₄) アルキレン-H、SC₂H₃、CN であり、ここで、アルキル及びアルキレンは無置換、又はF により1から5重に置換され；

R 2 及びR 3 は、それらが結合しているC 原子と一緒にになり、(C₆ - C₁₀) アリール又は(C₅ - C₁₀) ヘテロアリール環を形成し；

X は、O、S、S(O)、S(O)₂、O-CH₂、S-CH₂、CH₂-O、CH₂-S であり；

U 及びV のうちの一方はN であり、他方はS 又はO であり；

W は、結合、(C₁ - C₈) アルキレン、(C₂ - C₈) アルケニレンであり、それらは無置換、又はOH 及びF により一、二若しくは三置換され；

Y は、結合、O、S、S(O)、S(O)₂、N(R₆) であり；

R 5 は、H、(C₁ - C₈) アルキル、(C₀ - C₄) アルキレン-(C₃ - C₁₃) シクロアルキル、(C₀ - C₄) アルキレン-(C₆ - C₁₄) アリール、(C₂ - C₈) アルケニル、(C₀ - C₄) アルキレン-(C₃ - C₁₅) ヘテロシクロアルキル、(C₀ - C₄) アルキレン-(C₃ - C₁₅) ヘテロシクロアルケニル、(C₀ - C₄) アルキレン-(C₅ - C₁₅) ヘテロアリールであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、(C₁ - C₄) アルキル、O-(C₀ - C₄) アルキレン-H により一、二又は三置換されても良く、そして、アルキル及びアルキレンは、F により1から5重に置換されても良く、そして、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールは、F、Cl、Br、CF₃、(C₁ - C₄) アルキル及びO-(C₀ - C₄) アルキレン-H により一、二又は三置換され；

R 6 は、H、(C₁ - C₈) アルキル又は(C₂ - C₈) アルケニルであり、それらは無置換、又はF 及びO-(C₀ - C₄) - アルキレン-H により一、二若しくは三置換され；

R 5 及びR 6 は、それらが結合している窒素原子と一緒になり(Y = N(R₆))、(

40

50

$C_3 - C_9$) - ヘテロシクロアルキル、 $(C_3 - C_9)$ - ヘテロシクロアルケニル又は $(C_5 - C_9)$ - ヘテロアリールを形成し、それは更に、1から3個のヘテロ原子N、O、Sを含有しても良く、そしてそれは、無置換、又はF、 CF_3 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $O - (C_1 - C_4)$ アルキル、 OH 、 $CH_2 - OH$ 、 $SO_2 - (C_1 - C_4)$ アルキル、 $CO - (C_1 - C_4)$ アルキル、 $CO - NH_2$ 、 $NH - CO - (C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_6 - C_{14})$ アリール及び $(C_5 - C_{15})$ ヘテロアリールにより一若しくは二置換され；

Zは、結合、 $(C_1 - C_8)$ アルキレン、 $(C_2 - C_8)$ アルケニレン、 $(C_2 - C_8)$ アルキリデン、 $(C_1 - C_6)$ アルキレン-O- $(C_1 - C_6)$ アルキルであり；

Aは、 $(C_3 - C_{13})$ シクロアルキル、又は $(C_4 - C_{15})$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_4 - C_{15})$ ヘテロシクロアルケニル若しくは $(C_5 - C_{15})$ ヘテロアリール環であり；

R7、R8は、独立に、H、ハロゲン、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン-O- $(C_0 - C_4)$ アルキレン-H、 SCF_3 、 SF_5 、 $S(O)_2CF_3$ 、 $O - (C_6 - C_{12})$ アリール、 $(C_6 - C_{12})$ アリール、 NO_2 であり、ここで、アルキル及びアルキレンは無置換、又はFにより一、二若しくは三置換され、そしてアリールは無置換、又はハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ アルキル若しくはO- $(C_1 - C_4)$ アルキルにより一、二若しくは三置換され；

R9及びR10は、独立に、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_0 - C_6)$ アルキレン-O- $(C_6 - C_{14})$ アリール、 $(C_0 - C_6)$ アルキレン- $(C_5 - C_{15})$ ヘテロアリール、 $(C_0 - C_6)$ アルキレン- $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_0 - C_6)$ アルキレン- $(C_3 - C_8)$ シクロアルケニルであり、ここで、アルキル及びアルキレンは無置換、又はFにより一、二若しくは三置換され、そしてアリール及びヘテロアリールは無置換、又はハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ アルキル若しくはO- $(C_1 - C_4)$ アルキルにより一、二若しくは三置換される。

【請求項2】

Bは、C(R4)又はNであり；

R1は、H、ハロゲン、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン-O- $(C_0 - C_4)$ アルキレン-H、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換、又はFにより一、二若しくは三置換され；

R2はHであり；

R3は、H又はハロゲンであり；

R4は、Hであり；

R2及びR3は、それらが結合しているC原子と一緒にになり、 (C_6) アリール-又は $(C_5 - C_6)$ ヘテロアリール環を形成し；

Xは、O、O-C₁H₂であり；

U及びVの内的一方はNであり、他方はS又はOであり；

Wは、結合、 $(C_1 - C_5)$ アルキレンであり；

Yは、結合、O、N(R6)であり；

R5は、H、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン-O- $(C_6 - C_{14})$ アリールであり；

R6は、H、 $(C_1 - C_8)$ アルキルであり；

R5及びR6は、それらが結合している窒素原子と一緒にになり(Y=N(R6))、 $(C_3 - C_9)$ -ヘテロシクロアルキルを形成し、それらは無置換、又は CF_3 により一置換され；

Zは、結合、 $(C_1 - C_4)$ アルキレン、 $(C_2 - C_4)$ アルケニレンであり；

Aは、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_5 - C_6)$ ヘテロシクロアルキル又は $(C_5 - C_{12})$ ヘテロアリール環であり；

R7は、H、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン-O- $(C_0 - C_4)$ アルキレン-H、 $S(O)_2CF_3$ 、 $(C_6 - C_{12})$ アリールであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換、又はFにより一、二若しくは三置換され、そしてアリールは、無置換、又はハロゲンにより一、二若しくは三置換され、

10

20

30

40

50

R 8 は、 H であり；

R 9 は、 H、 (C₁ - C₆) アルキル、 (C₀ - C₆) アルキレン - (C₆ - C₁₄) アリール (C₀ - C₆) アルキレン - (C₅ - C₁₅) ヘテロアリールであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換、又は F により一、二若しくは三置換され、そしてアリールは無置換、又はハロゲンにより一、二若しくは三置換され；

R 10 は、 H である；

請求項 1 に記載の式 I の化合物。

【請求項 3】

B は、 C H 又は N であり；

R 1 は、 H、 ハロゲン、 (C₁ - C₈) アルキル、 (C₀ - C₄) アルキレン - O - (C₀ - C₄) アルキレン - H、 (C₃ - C₇) シクロアルキルであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換、又は F により一、二若しくは三置換され；

10

R 2、 R 4 は、 H であり；

R 3 は、 H 又は F であり；

R 2 及び R 3 は、それが結合している C 原子と一緒にになって、 (C₆) - アリール又は (C₅ - C₆) ヘテロアリールを形成し；

X は、 O、 OCH₂ であり；

V は、 N であり；そして

U は、 O、 S であり；

W は、 結合、 (C₁ - C₄) アルキレンであり；

20

Y は、 結合、 O、 N (R 6) であり；

R 5 は、 H、 (C₁ - C₈) アルキル、 (C₀ - C₄) アルキレン - (C₆ - C₁₀) アリールであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、 F、 (C₁ - C₄) アルキル及び O - (C₀ - C₄) アルキレン - H により一、二又は三置換されても良く；

R 6 は、 H、 (C₁ - C₄) アルキルであり；

R 5 及び R 6 は、それらが結合している窒素原子と一緒にになり (Y = N (R 6))、 (C₃ - C₆) - ヘテロシクロアルキルを形成し、それは更に、1個のヘテロ原子 N 又は O を含有しても良く、そしてそれは無置換、又は F、 CF₃、 CH₃、 OCH₃ 及びフェニルで一若しくは二置換され；

30

Z は、 結合、 (C₁ - C₄) アルキレン、 (C₂ - C₄) アルケニレンであり；

A は、 (C₅ - C₈) シクロアルキル、又は (C₅ - C₁₀) ヘテロシクロアルキル、 (C₅ - C₁₀) ヘテロシクロアルケニル若しくは (C₅ - C₁₀) ヘテロアリール環であり；

R 7、 R 8 は、独立に、 H、 ハロゲン、 (C₁ - C₈) アルキル、 (C₀ - C₄) アルキレン - O - (C₀ - C₄) アルキレン - H、 (C₆ - C₁₂) アリール、 S(O)₂CF₃ であり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換、又は F により一、二若しくは三置換され、そしてアリールはハロゲンで置換され；

R 9 は、 H、 (C₁ - C₄) アルキル、 (C₀ - C₄) アルキレン - (C₆ - C₁₀) アリール、 (C₀ - C₄) アルキレン - (C₅ - C₆) ヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルキレン、アリール及びヘテロアリールは、無置換、又は F により一、二若しくは三置換され；

40

R 10 は、 H である；

請求項 1 又は 2 に記載の式 I の化合物。

【請求項 4】

B は、 C (R 4) であり；

R 1 は、 H、 ハロゲン、 (C₁ - C₈) アルキル、 (C₀ - C₄) アルキレン - O - (C₀ - C₄) アルキレン - H、 (C₃ - C₇) シクロアルキルであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換、又は F により一、二若しくは三置換され；

R 2、 R 4 は、 H であり；

R 3 は、 H、 F であり；

X は、 O、 S であり；

50

Vは、Nであり；そして

Uは、O、Sであり；

Wは、結合、(C₁-C₄)アルキレンであり；

Yは、結合、O、N(R6)であり；

R5は、H、(C₁-C₈)アルキル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、(C₀-C₄)アルキレン-(C₄-C₆)ヘテロシクロアルキル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₄-C₆)ヘテロシクロアルケニル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₅-C₆)ヘテロアリールであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、F、(C₁-C₄)アルキル及びO-(C₀-C₄)アルキレン-Hにより一、二又は三置換されても良く、そしてここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールは、F、CF₃、(C₁-C₄)アルキル及びO-(C₀-C₄)アルキレン-Hにより一、二又は三置換され；

R6は、H、(C₁-C₄)アルキルであり；

R5及びR6は、それらが結合している窒素原子と一緒にになり(Y=N(R6))、(C₃-C₆)-ヘテロシクロアルキル、(C₃-C₆)-ヘテロシクロアルケニル又は(C₅-C₆)-ヘテロアリールを形成し、それは更に、1個のヘテロ原子N又はOを含有しても良く、そしてそれは、無置換、又はF、CF₃、CH₃、OC₂H₃、フェニル及び(C₅-C₆)ヘテロアリールにより一若しくは二置換され；

Zは、結合、(C₁-C₄)アルキレン、(C₂-C₄)アルキリデン、(C₁-C₄)アルキレン-O-(C₁-C₄)アルキルであり；

Aは、(C₅-C₈)シクロアルキル、又は(C₅-C₁₀)ヘテロシクロアルキル、(C₅-C₁₀)ヘテロシクロアルケニル若しくは(C₅-C₁₀)ヘテロアリール環であり；

R7、R8は、独立に、H、ハロゲン、(C₁-C₈)アルキル、(C₀-C₄)アルキレン-O-(C₀-C₄)アルキレン-H、(C₆-C₁₂)アリールであり、ここで、アルキル及びアルキレンは無置換、又はFにより一、二若しくは三置換され、そしてアリールは、ハロゲンで置換され；

R9及びR10は、独立に、H、(C₁-C₄)アルキル、(C₀-C₄)アルキレン-フェニル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₅-C₆)ヘテロアリールである；

請求項1～3のいずれか1項に記載の式Iの化合物。

【請求項5】

R1は、H、F、Cl、CH₃、OC₂H₃、OC₂H₂F₂、OC₂H₂CF₃又はシクロプロピルである；

請求項1～4のいずれか1項に記載の式Iの化合物。

【請求項6】

R1は、OC₂H₃、OC₂H₂F₂又はOC₂H₂CF₃である；

請求項1～5のいずれか1項に記載の式Iの化合物。

【請求項7】

R1は、H、F、Cl、CH₃又はシクロプロピルである；

請求項1～5のいずれか1項に記載の式Iの化合物。

【請求項8】

R2及びR3は、Hである；

請求項1～7のいずれか1項に記載の式Iの化合物。

【請求項9】

Xは、O又は-O-CH₂-である；

請求項1～8のいずれか1項に記載の式Iの化合物。

【請求項10】

Vは、Nであり、そしてUは、Oであるか；又は

Vは、Nであり、そしてUは、Sである；

請求項1～9のいずれか1項に記載の式Iの化合物。

【請求項11】

10

20

30

40

50

R 5 及び R 6 は、それらが結合している窒素原子と一緒にになり、(C₃ - C₇) - ヘテロシクロアルキルを形成し、それは更に、1から2個のヘテロ原子N、O、Sを含有しても良く、それは無置換、又はF、CF₃、CH₃若しくはOC₂H₃により一若しくは二置換される；

請求項1～10のいずれか1項に記載の式Iの化合物。

【請求項12】

Zは、結合である；

請求項1～11のいずれか1項に記載の式Iの化合物。

【請求項13】

R7は、H、F、CH₃、CH₂CH₃、CF₃、OC₂H₃、フェニルであり；そして，

R8は、Hである；

請求項1～12のいずれか1項に記載の式Iの化合物。

【請求項14】

R9は、エチル、CF₂CH₂CH₃、CF₃、CH₂-フェニル、CH₂-(4-F-フェニル)、CH₂-ピリジルであり；そして

R10は、Hである；

請求項1～13のいずれか1項に記載の式Iの化合物。

【請求項15】

Aは、シクロヘキシリルであり；

R7は、4-CF₃であり；

R8は、Hであり；そして

R1は、O-CH₃、O-CH₂CF₃又は-O-CHF₂である；

請求項1～14のいずれか1項に記載の式Iの化合物。

【請求項16】

Wは、-CH₂-であり；

Yは、結合であり；そして

R5は、Hである；

請求項1～15のいずれか1項に記載の式Iの化合物。

【請求項17】

Bは、C(R4)であり；

R1は、H、F、Clであり；

R2、R3、R4は、Hであり；

Xは、O又はO-CH₂であり；

Vは、Nであり；

Uは、Sであり；

Wは、-CH₂-であり；

Yは、結合であり；

R5は、Hであり；

Zは、結合であり；

Aは、ピリジニル又はシクロヘキシリルであり；

R7は、CF₃であり；

R8は、Hであり；

R9は、CH₂-CH₃、CF₃、CF₂-CH₂-CH₃、CH₂-4F-フェニル、CH₂-ピリジルであり；そして

R10は、Hである；

請求項1～16のいずれか1項に記載の式Iの化合物。

【請求項18】

Bは、C(R4)であり；

R1は、O-CH₃、O-CH₂CF₃又は-O-CHF₂であり；

R2、R4は、Hであり；

10

20

30

40

50

R₃は、H又はFであり；
Xは、Oであり；
Vは、Nであり；
Uは、O又はSであり；
Wは、結合又は-C H₂-であり；
Yは、結合又はN(R₆)であり；
R₅は、C H₃であり；
R₆は、C H₃であり；
R₅及びR₆は、それらが結合している窒素と一緒にビペリジン環を形成し、それがC F₃で置換され；
Zは、結合であり；
Aは、シクロヘキシリルであり；
R₇は、4-C F₃であり；
R₈は、Hであり；
R₉は、H又はエチルであり；
R₁₀は、Hである；

請求項1～17のいずれか1項に記載の式Iの化合物。

【請求項19】

請求項1～18のいずれか1項に記載の1つ又はそれ以上の式Iの化合物を含む医薬品。

【請求項20】

請求項1～18のいずれか1項に記載の1つ又はそれ以上の式Iの化合物、及び代謝障害又はそれと高頻度に併発する障害に対して好ましい効果を有する1つ又はそれ以上の有効成分を含む医薬品。

【請求項21】

請求項1～18のいずれか1項に記載の1つ又はそれ以上の式Iの化合物、及び1つ又はそれ以上の抗糖尿病薬を含む医薬品。

【請求項22】

請求項1～18のいずれか1項に記載の1つ又はそれ以上の式Iの化合物、及び1つ又はそれ以上の脂質モジュレーターを含む医薬品。

【請求項23】

脂肪酸代謝の障害及びグルコース利用障害の治療及び／又は予防のための、請求項1～18のいずれか1項に記載の式Iの化合物の使用。

【請求項24】

インスリン抵抗性が関与する障害の治療及び／又は予防のための、請求項1～18のいずれか1項に記載の式Iの化合物の使用。

【請求項25】

糖尿病に伴う続発症の予防を含む糖尿病の治療及び／又は予防のための、請求項1～18のいずれか1項に記載の式Iの化合物の使用。

【請求項26】

異脂肪血症及びその続発症の治療及び／又は予防のための、請求項1～18のいずれか1項に記載の式Iの化合物の使用。

【請求項27】

メタボリックシンドロームに関連する可能性のある状態の治療及び／又は予防のための、請求項1～18のいずれか1項に記載の式Iの化合物の使用。

【請求項28】

中枢及び末梢神経系の脱髓疾患及び他の神経変性障害の治療及び／又は予防のための、請求項1～18のいずれか1項に記載の式Iの化合物の使用。

【請求項29】

脂肪酸代謝の障害及びグルコース利用障害の治療のために、少なくとも1つの更なる活

10

20

30

40

50

性化合物と組み合わせた、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 30】

インスリン抵抗性が関与する障害の治療のために、少なくとも 1 つの更なる活性化合物と組み合わせた、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 31】

請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の 1 つ又はそれ以上の式 I の化合物を含む医薬品の製造法であって、活性化合物を薬学的に適切な担体と混合し、この混合物を投与に適切な形態にすることを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は PPAR デルタ作動薬活性を示すオキサジアゾロン、並びに生理学的に許容されるその塩及び生理学的に機能性の誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

PPAR デルタ作動薬は、従来技術（例えば、WO 第 01 / 00603 号、WO 第 02 / 092590 号、WO 第 2004 / 080943 号、WO 第 2005 / 054213 号、及び WO 第 2005 / 097786 号）に記載されている。Xa 因子阻害剤として獨国特許出願公開第 10112768 号 A1 に、経口血糖降下剤として WO 第 96 / 13264 号に、オキサジアゾロンの特徴を含む化合物は記載された。WO 第 97 / 40017 号によって、ヘテロ環に結合したフェニル基を有する化合物は、ホスホチロシン認識ユニットを備えた分子の調節剤として知られている。スクアレン合成酵素及び蛋白質のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤としてのベンゼン誘導体は、WO 第 96 / 34851 号に記載されている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明は、治療上利用可能な脂質及び／又は糖質の代謝の調節を可能とし、従って 2 型糖尿病及びアテローム性動脈硬化症、並びにそれらの続発症などの疾病的予防及び／又は治療に適切な化合物を提供することの目的に基づいた。本発明の別の目的は、中枢及び末端神経系の、脱髓障害及び他の神経変性障害を治療することである。

【0004】

PPA 受容体の活性を調節する一連の化合物は見出されている。これらの化合物は、特に PPAR デルタ、又は PPAR デルタ及び PPAR アルファを活性化するのに適しているが、しかし相対的な活性化は、特定の化合物に依存して変化する可能性がある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

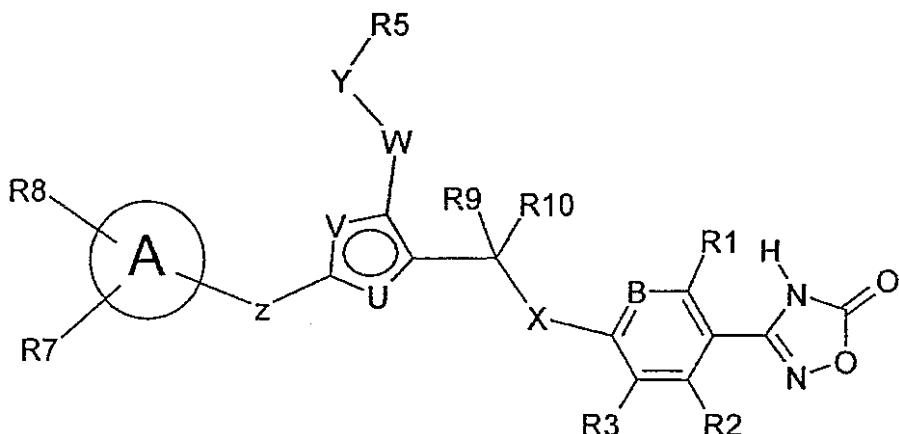
本発明の化合物は、式 I :

10

20

30

【化1】



式I

10

20

30

40

50

〔式中、

Bは、C(R4)又はNであり；

R1は、H、ハロゲン、(C₁-C₈)アルキル、(C₀-C₄)アルキレン-O-(C₀-C₄)アルキレン-H、(C₃-C₇)シクロアルキル、SC₁H₃、CNであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換、又はFにより1~5重に置換され；

R2、R3、R4は、独立に、H、ハロゲン、(C₁-C₈)アルキル、(C₀-C₄)アルキレン-O-(C₀-C₄)アルキレン-H、SC₁H₃、CNであり、ここで、アルキル及びアルキレンは無置換、又はFにより1~5重に置換され；

R2及びR3は、それらが結合しているC原子と一緒にになり、(C₆-C₁₀)アリール又は(C₅-C₁₀)ヘテロアリール環を形成し；

Xは、O、S、S(O)、S(O)₂、O-CH₂、S-CH₂、CH₂-O、CH₂-Sであり；

U及びVのうちの一方はNであり、他方はS又はOであり；

Wは、結合、(C₁-C₈)アルキレン、(C₂-C₈)アルケニレンであり、それらは無置換、又はOH及びFにより一、二若しくは三置換され；

Yは、結合、O、S、S(O)、S(O)₂、N(R6)であり；

R5は、H、(C₁-C₈)アルキル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₄)アリール、(C₂-C₈)アルケニル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクロアルキル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクロアルケニル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₅-C₁₅)ヘテロアリールであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、(C₁-C₄)アルキル、O-(C₀-C₄)アルキレン-Hにより一、二又は三置換されても良く、そして、アルキル及びアルキレンは、Fにより1~5重に置換されても良く、そして更に、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールは、F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₄)アルキル及びO-(C₀-C₄)アルキレン-Hにより一、二又は三置換され；

R6は、H、(C₁-C₈)アルキル又は(C₂-C₈)アルケニルであり、それらは無置換、又はF及びO-(C₀-C₄)-アルキレン-Hにより一、二若しくは三置換され；

R5及びR6は、それらが結合している窒素原子と一緒にになり(Y=N(R6))、(C₃-C₉)-ヘテロシクロアルキル、(C₃-C₉)-ヘテロシクロアルケニル又は(C₅-C₉)-ヘテロアリールを形成し、それは更に、1~3個のヘテロ原子N、O、Sを含有しても良く、そしてそれは、無置換、又はF、CF₃、(C₁-C₄)アルキル、O-(C₁-C₄)アルキル、OH、CH₂-OH、SO₂-(C₁-C₄)アルキル、CO-(C₁-C₄)アルキル、CO-NH₂、NH-CO-(C₁-C₄)アルキル、(C₆-C₁₄)アリール及び(C₅-C₁₅)ヘテロアリールにより一若しくは二置換され；

Zは、結合、(C₁-C₈)アルキレン、(C₂-C₈)アルケニレン、(C₂-C₈)アルキリデン、(C₁-C₆)アルキレン-O-(C₁-C₆)アルキルであり；

Aは、(C₃-C₁₃)シクロアルキル、又は(C₄-C₁₅)ヘテロ環アルキル、(C₄-C₁₅)ヘテロ環アルケニル若しくは(C₅-C₁₅)ヘテロアリール環であり；

R7、R8は、独立に、H、ハロゲン、(C₁-C₈)アルキル、(C₀-C₄)アルキレン-O-(C₀-C₄)アルキレン-H、SCF₃、SF₅、S(O)₂CF₃、O-(C₆-C₁₂)アリール、(C₆-C₁₂)アリール、NO₂であり、ここで、アルキル及びアルキレンは無置換、又はFにより一、二若しくは三置換され、そしてアリールは無置換、又はハロゲン、(C₁-C₄)アルキル若しくはO-(C₁-C₄)アルキルにより一、二若しくは三置換され；

R9及びR10は、独立に、H、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₀-C₆)アルキレン-(C₆-C₁₄)アリール、(C₀-C₆)アルキレン-(C₅-C₁₅)ヘテロアリール、(C₀-C₆)アルキレン-(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₀-C₆)アルキレン-(C₃-C₈)シクロアルケニルであり、ここで、アルキル及びアルキレンは無置換、又はFにより一、二若しくは三置換され、そしてアリール及びヘテロアリールは無置換、又はハロゲン、(C₁-C₄)アルキル若しくはO-(C₁-C₄)アルキルにより一、二若しくは三置換される】

によって記載される、全てのその立体異性の形態及び任意の割合での混合物にある化合物、並びに生理学的に許容されるその塩及び互変異性体である。

【0006】

本発明による別の実施態様は、式I：

ここで、

BはCHであり；

R1は、H、ハロゲン、(C₁-C₈)アルキル、(C₀-C₄)アルキレン-O-(C₀-C₄)アルキレン-H、SCH₃、CNであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換、又はFにより一、二若しくは三置換され；

R2、R3、R4は、独立に、H、ハロゲン、(C₁-C₈)アルキル、(C₀-C₄)アルキレン-O-(C₀-C₄)アルキレン-H、SCH₃、CNであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換、又はFにより一、二若しくは三置換され；

Xは、O、S、S(O)、S(O)₂、O-CH₂、S-CH₂、CH₂-O、CH₂-Sであり；

U及びVの内の方はNであり、他方はS又はOであり；

Wは、結合、(C₁-C₈)アルキレン、(C₂-C₈)アルケニレンであり、それらは、無置換、又はOH及びFにより一、二若しくは三置換され；

Yは、結合、O、S、S(O)、S(O)₂、N(R6)であり；

R5は、H、(C₁-C₈)アルキル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₄)アリール、(C₂-C₈)アルケニル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクロアルキル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₅-C₁₅)ヘテロアリールであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、F、(C₁-C₄)アルキル及びO-(C₀-C₄)アルキレン-Hにより、一、二若しくは三置換されても良く、そして更に、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールは、F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₄)アルキル及びO-(C₀-C₄)アルキレン-Hにより、一、二若しくは三置換され；

R6は、H、(C₁-C₈)アルキル又は(C₂-C₈)アルケニルであり、それらは無置換、又はF及びO-(C₀-C₄)-アルキレン-Hにより一、二若しくは三置換され；

R5及びR6は、それらが結合している窒素原子と一緒にになり(Y=N(R6))、(C₃-C₉)-ヘテロシクロアルキル、(C₃-C₉)-ヘテロシクロアルケニル又は(C₅-C₉)-ヘテロアリールを形成し、それは、更に、1~3個のヘテロ原子N、O、Sを含有しても良く、そして、それは無置換、又はF、CF₃、(C₁-C₄)アルキル、O-

10

20

30

40

50

(C₁ - C₄) アルキル、CH₂ - OH、SO₂ - (C₁ - C₄) アルキル、CO - (C₁ - C₄) アルキル、CO - NH₂、NH - CO - (C₁ - C₄) アルキル、(C₆ - C₁₄) アリール及び(C₅ - C₁₅) ヘテロアリールにより一若しくは二置換され；

Zは、結合、(C₁ - C₈) アルキレン、(C₂ - C₈) アルケニレン、(C₂ - C₈) アルキリデン、(C₁ - C₆) アルキレン - O - (C₁ - C₆) アルキルであり；

Aは、(C₃ - C₁₃) シクロアルキル、又は(C₄ - C₁₅) ヘテロシクロアルキル、(C₄ - C₁₅) ヘテロシクロアルケニル若しくは(C₅ - C₁₅) ヘテロアリール環であり；

R₇、R₈は、独立に、H、ハロゲン、(C₁ - C₈) アルキル、(C₀ - C₄) アルキレン - O - (C₀ - C₄) アルキレン - H、SCF₃、SF₅、S(O)₂CF₃、O - (C₆ - C₁₂) アリール、(C₆ - C₁₂) アリール、NO₂であり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換、又はFにより一、二若しくは三置換され、そしてアリールは、無置換、若しくはハロゲン、(C₁ - C₄) アルキル又はO - (C₁ - C₄) アルキルにより一、二若しくは三置換され；

R₉及びR₁₀は、独立に、H、(C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₀ - C₆) アルキレン - (C₆ - C₁₄) アリール、(C₀ - C₆) アルキレン - (C₅ - C₁₅) ヘテロアリール、(C₀ - C₆) アルキレン - (C₃ - C₈) シクロアルキル、(C₀ - C₆) アルキレン - (C₃ - C₈) シクロアルケニルであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換、又はFにより一、二若しくは三置換される；

の全てのその立体異性の形態及び任意の割合の混合物にある化合物、並びに生理学的に許容されるその塩及び互変異性体である。

【0007】

本発明による別の実施態様は、式I：

ここで、

Bは、C(R₄)又はNであり；

R₁は、H、ハロゲン、(C₁ - C₈) アルキル、(C₀ - C₄) アルキレン - O - (C₀ - C₄) アルキレン - H、(C₃ - C₇) シクロアルキルであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換、又はFにより一、二若しくは三置換され；

R₂はHであり；

R₃は、H又はハロゲンであり；

R₄は、Hであり；

R₂及びR₃は、それらが結合しているC原子と一緒にになり、(C₆) アリール - 又は(C₅ - C₆) ヘテロアリール環を形成し；

Xは、O、O - CH₂であり；

U及びVの内の一方はNであり、他方はS又はOであり；

Wは、結合、(C₁ - C₅) アルキレンであり；

Yは、結合、O、N(R₆)であり；

R₅は、H、(C₁ - C₈) アルキル、(C₀ - C₄) アルキレン - (C₆ - C₁₄) アリールであり；

R₆は、H、(C₁ - C₈) アルキルであり；

R₅及びR₆は、それらが結合している窒素原子と一緒にになり(Y = N(R₆))、(C₃ - C₉) - ヘテロシクロアルキルを形成し、それは無置換、又はCF₃により一置換され；

Zは、結合、(C₁ - C₄) アルキレン、(C₂ - C₄) アルケニレンであり；

Aは、(C₃ - C₈) シクロアルキル、(C₅ - C₆) ヘテロシクロアルキル又は(C₅ - C₁₂) ヘテロアリール環であり；

R₇は、H、(C₁ - C₈) アルキル、(C₀ - C₄) アルキレン - O - (C₀ - C₄) アルキレン - H、S(O)₂CF₃、(C₆ - C₁₂) アリールであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換、又はFにより一、二若しくは三置換され、そしてアリールは、無置換、又はハロゲンにより一、二若しくは三置換され、

R₈は、Hであり；

10

20

30

40

50

R 9 は、 H、 (C₁ - C₆) アルキル、 (C₀ - C₆) アルキレン - (C₆ - C₁₄) アリール、 (C₀ - C₆) アルキレン - (C₅ - C₁₅) ヘテロアリールであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換、又はFにより、二若しくは三置換され、そしてアリールは無置換、又はハロゲンにより、二若しくは三置換され；

R 10 は、 H である；
の化合物である。

【0008】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、ここで、1つ又はそれ以上の置換基は、以下の意味を有する：

B は、 C H 又は N であり；

R 1 は、 H、 ハロゲン、 (C₁ - C₈) アルキル、 (C₀ - C₄) アルキレン - O - (C₀ - C₄) アルキレン - H、 (C₃ - C₇) シクロアルキルであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換、又はFにより、二若しくは三置換され；

R 2、 R 4 は、 H であり；

R 3 は、 H 又は F であり；

R 2 及び R 3 は、それが結合している C 原子と一緒にになって、 (C₆) - アリール又は (C₅ - C₆) ヘテロアリールを形成し；

X は、 O、 OCH₂ であり；

V は、 N であり； そして

U は、 O、 S であり；

W は、 結合、 (C₁ - C₄) アルキレンであり；

Y は、 結合、 O、 N (R 6) であり；

R 5 は、 H、 (C₁ - C₈) アルキル、 (C₀ - C₄) アルキレン - (C₆ - C₁₀) アリールであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、F、 (C₁ - C₄) アルキル及びO - (C₀ - C₄) アルキレン - H により、二又は三置換されても良く；

R 6 は、 H、 (C₁ - C₄) アルキルであり；

R 5 及び R 6 は、それらが結合している窒素原子と一緒にになり (Y = N (R 6))、 (C₃ - C₆) - ヘテロシクロアルキルを形成し、それは更に、1個のヘテロ原子N又はSを含有しても良く、そしてそれは無置換、又はF、 CF₃、 CH₃、 OCH₃ 及びフェニルで二若しくは二置換され；

Z は、 結合、 (C₁ - C₄) アルキレン、 (C₂ - C₄) アルケニレンであり；

A は、 (C₅ - C₈) シクロアルキル、 (C₅ - C₁₀) ヘテロシクロアルキル、 (C₅ - C₁₀) ヘテロシクロアルケニル又は (C₅ - C₁₀) ヘテロアリール環であり；

R 7、 R 8 は、独立に、 H、 ハロゲン、 (C₁ - C₈) アルキル、 (C₀ - C₄) アルキレン - O - (C₀ - C₄) アルキレン - H、 (C₆ - C₁₂) アリール、 S(O)₂CF₃ であり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換、又はFにより、二若しくは三置換され、そしてアリールはハロゲンで置換され；

R 9 は、 H、 (C₁ - C₄) アルキル、 (C₀ - C₄) アルキレン - (C₆ - C₁₀) アリール、 (C₀ - C₄) アルキレン - (C₅ - C₆) ヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルキレン、アリール及びヘテロアリールは、無置換、又はFにより、二若しくは三置換され；

R 10 は、 H である。

【0009】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、ここで、1つ又はそれ以上の置換基は、以下の意味を有する：

B は、 C (R 4) であり；

R 1 は、 H、 ハロゲン、 (C₁ - C₈) アルキル、 (C₀ - C₄) アルキレン - O - (C₀ - C₄) アルキレン - H、 (C₃ - C₇) シクロアルキルであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換、又はFにより、好ましくはH、 F、 Cl、 (C₁ - C₄) アルキル、 O - (C₁ - C₄) アルキルにより、二若しくは三置換され；

10

20

30

40

50

R 2、R 4は、Hであり；

R 3は、H、Fであり；

Xは、O、Sであり；

Vは、Nであり；そして

Uは、O、Sであり；

Wは、結合、(C₁-C₄)アルキレンであり；

Yは、結合、O、N(R 6)であり；

R 5は、H、(C₁-C₈)アルキル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、(C₀-C₄)アルキレン-(C₄-C₆)ヘテロシクロアルキル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₄-C₆)ヘテロシクロアルケニル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₅-C₆)ヘテロアリールであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、F、(C₁-C₄)アルキル及びO-(C₀-C₄)アルキレン-Hにより一、二又は三置換されても良く、そしてここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールは、F、CF₃、(C₁-C₄)アルキル及びO-(C₀-C₄)アルキレン-Hにより一、二又は三置換され；

R 6は、H、(C₁-C₄)アルキルであり；

R 5及びR 6は、それらが結合している窒素原子と一緒にになり(Y=N(R 6))、(C₃-C₆)-ヘテロシクロアルキル、(C₃-C₆)-ヘテロシクロアルケニル又は(C₅-C₆)-ヘテロアリールを形成し、それは更に、1個のヘテロ原子N又はOを含有しても良く、そしてそれは、無置換、又はF、CF₃、CH₃、OCH₃、フェニル及び(C₅-C₆)ヘテロアリールにより一若しくは二置換され；

Zは、結合、(C₁-C₄)アルキレン、(C₂-C₄)アルキリデン、(C₁-C₄)アルキレン-O-(C₁-C₄)アルキルであり；

Aは、(C₅-C₈)シクロアルキル、又は(C₅-C₁₀)ヘテロシクロアルキル、(C₅-C₁₀)ヘテロシクロアルケニル若しくは(C₅-C₁₀)ヘテロアリール環であり；

R 7、R 8は、独立に、H、ハロゲン、(C₁-C₈)アルキル、(C₀-C₄)アルキレン-O-(C₀-C₄)アルキレン-H、(C₆-C₁₂)アリールであり、ここで、アルキル及びアルキレンは無置換、又はFにより一、二若しくは三置換され、そしてアリールは、ハロゲンで置換され；

R 9及びR 10は、独立に、H、(C₁-C₄)アルキル、(C₀-C₄)アルキレン-フェニル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₅-C₆)ヘテロアリールである。

【0010】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、ここで、1つ又はそれ以上の置換基は、以下の意味を有する：

Bは、CHであり；

R 1は、ハロゲン、(C₁-C₈)アルキル、(C₀-C₄)アルキレン-O-(C₀-C₄)アルキレン-H、SC₃H₃、CNであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換、又はFにより一、二若しくは三置換され；

R 1は、F、Cl、(C₁-C₄)アルキル、O-(C₁-C₄)アルキルであり；

R 2、R 3、R 4は、Hであり；

Xは、O、Sであり；

Vは、Nであり；そして

Uは、O、Sであり；

Wは、結合、(C₁-C₄)アルキレンであり；

Yは、結合、O、N(R 6)であり；

R 5は、H、(C₁-C₈)アルキル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、(C₀-C₄)アルキレン-(C₄-C₆)ヘテロシクロアルキル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₅-C₆)ヘテロシクロアルケニル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₅-C₆)ヘテロアリールであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、F、(C₁-C₄)アルキル及びO-(C₀-C₄)アルキレ

10

20

30

40

50

ン - H により一、二又は三置換されても良く、そして更に、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールは、F、CF₃、(C₁ - C₄)アルキル及びO - (C₀ - C₄)アルキレン - H により一、二又は三置換され；R 6 は、H、(C₁ - C₄)アルキルであり；

R 5 及び R 6 は、それらが結合している窒素原子と一緒にになり(Y = N(R 6))、(C₃ - C₆) - ヘテロシクロアルキル、(C₃ - C₆) - ヘテロシクロアルケニル又は(C₅ - C₆) - ヘテロアリールを形成し、それは更に、1個のヘテロ原子N又はOを含有しても良く、そしてそれは無置換、又はF、CF₃、CH₃、OCH₃、フェニル及び(C₅ - C₆)ヘテロアリールにより一若しくは二置換され；

Z は、結合、(C₁ - C₄)アルキレン、(C₂ - C₄)アルキリデン、(C₁ - C₄)アルキレン - O - (C₁ - C₄)アルキルであり； 10

A は、(C₅ - C₈)シクロアルキル、又は(C₅ - C₁₀)ヘテロシクロアルキル、(C₅ - C₁₀)ヘテロシクロアルケニル若しくは(C₅ - C₁₀)ヘテロアリール環であり；

R 7、R 8 は、独立に、H、ハロゲン、(C₁ - C₈)アルキル、(C₀ - C₄)アルキレン - O - (C₀ - C₄)アルキレン - H、(C₆ - C₁₂)アリールであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換、又はFにより一、二若しくは三置換され、そしてアリールはハロゲンで置換され；

R 9 及び R 10 は、独立に、H、(C₁ - C₄)アルキル、(C₀ - C₄)アルキレン - フェニル、(C₀ - C₄)アルキレン - (C₅ - C₆)ヘテロアリールである。 20

【0011】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

R 1 は、H、F、Cl、CH₃、OCH₃、OCHF₂、OCH₂CF₃又はシクロプロピルである；

化合物である。

【0012】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

R 1 は、H、F又はOCH₃である；
化合物である。 30

【0013】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

R 1 は、F又はOCH₃である；
化合物である。

【0014】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

R 1 は、OCH₃、OCHF₂又はOCH₂CF₃である；
化合物である。 40

【0015】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

R 1 は、H、F、Cl、CH₃又はシクロプロピルである；
化合物である。

【0016】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

R 1 は、C₁又はCH₃である；
化合物である。 50

【0017】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

R1は、C1である；
化合物である。

【0018】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

R1は、Fである；
化合物である。

10

【0019】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

R1は、シクロプロピルである；
化合物である。

【0020】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

R1は、O-CHF₂である；
化合物である。

20

【0021】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

R1は、O-CH₂-CF₃である；
化合物である。

【0022】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

R1は、Hである；
化合物である。

30

【0023】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

R1は、O-CH₃、O-CH₂CF₃又は-O-CHF₂であり；そして、
R3は、Fである；
化合物である。

【0024】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

R2及びR3は、Hである；
化合物である。

40

【0025】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

R2及びR3は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、(C₆)アリール-
又は(C₅)ヘテロアリール環を形成する；
化合物である。

【0026】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

50

R₂ 及び R₃ は、それらが結合している C 原子及びそれらを含有する環と一緒にになり、ナフタレン又はキノリン環を形成する；化合物である。

【0027】

本発明による別の実施態様は式 I の化合物であって、式中、

B は、C (R₄) であり；そして

R₄ は、H である；

化合物である。

【0028】

本発明による別の実施態様は式 I の化合物であって、式中、

X は、O 又は -O - C H₂ - である；

化合物である。

【0029】

本発明による別の実施態様は式 I の化合物であって、式中、

X は、O である；

化合物である。

【0030】

本発明による別の実施態様は式 I の化合物であって、式中、

X は、-O - C H₂ - である；

化合物である。

【0031】

本発明による別の実施態様は式 I の化合物であって、式中、

V は、N であり、そして U は、O であるか；又は

V は、N であり、そして U は、S である；

化合物である。

【0032】

本発明による別の実施態様は式 I の化合物であって、式中、

V は、N であり；そして、

U は、S である；

化合物である。

【0033】

本発明による別の実施態様は式 I の化合物であって、式中、

W は、-C H₂ - である；

化合物である。

【0034】

本発明による別の実施態様は式 I の化合物であって、式中、

Y は、結合である；

化合物である。

【0035】

本発明による別の実施態様は式 I の化合物であって、式中、

Y は、N (R₆) である；

10

20

30

40

50

化合物である。

【0036】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

R5は、H、CH₃である；
化合物である。

【0037】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

R6は、H、CH₂CH₃である；
化合物である。

【0038】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

R5及びR6は、それらが結合している窒素原子と一緒にになり、(C₃-C₇)-ヘテロシクロアルキルを形成し、それらは更に、1~2個のヘテロ原子N、O、Sを含有しても良く、例えば、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-1-オキシド、チオモルホリン-1-ジオキシド、ピペリジン、ピペラジン、アゼチジン、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール、ピペラジン-2-オン、好ましくはピペリジンであり、それらは無置換、又はF、CF₃、CH₃若しくはOCCH₃により一若しくは二置換される；

化合物である。

【0039】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

Zは、結合である；
化合物である。

【0040】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

Aは、5~6員のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、
ヘテロアリール環、例えばシクロヘキシル、ピペリジン、ピリジン、ベンゾチオフェン、
ピラゾール、キノリンである；

化合物である。

【0041】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

Aが6員環の場合、R7は、Zに対してパラ位又は1~4位である；
化合物である。

【0042】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

R7は、H、F、CH₃、CH₂CH₃、CF₃、OCCH₃、フェニルであり；そして、
R8は、Hである；

化合物である。

【0043】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

R9は、エチル、CF₂CH₂CH₃、CF₃、CH₂-フェニル、CH₂-(4-F-フェニル)、CH₂-ピリジルであり；そして

10

20

30

40

50

R 10 は、H である；

化合物である。

【0044】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

R 9 は、CH₂- (4-F-フェニル) である；

化合物である。

【0045】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

R 9 は、CH₂- (2-ピリジル) である；

化合物である。

【0046】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

R 9 は、CF₂-CH₂-CH₃ である；

化合物である。

【0047】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

R 9 は、CF₃ である；

化合物である。

【0048】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

A は、シクロヘキシリルであり；

R 7 は、4-CF₃ であり；

R 8 は、H である；

化合物である。

【0049】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

A は、シクロヘキシリルであり；

R 7 は、4-CF₃ であり；

R 8 は、H であり；そして

R 1 は、O-CH₃、O-CH₂CF₃ 又は -O-CHF₂ である；

化合物である。

【0050】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

A は、3-ピリジルであり；

R 7 は、6-CF₃ であり；

R 8 は、H である；

化合物である。

【0051】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

W は、-CH₂- であり；

Y は、結合であり；そして

R 5 は、H である；

10

20

30

40

50

化合物である。

【0052】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

Wは、-CH₂-であり；

Yは、N(R₆)であり；そして

R₅及びR₆は、それらが結合している窒素原子と一緒にになり、ピペリジニルを形成し
、それがCF₃で置換される；

化合物である。

【0053】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

Bは、C(R₄)であり；

R₁は、C₁であり；

R₂、R₃、R₄は、Hであり；

Xは、Oであり；

Vは、Nであり；

Uは、Sであり；

Wは、-CH₂-であり；

Yは、結合又はOであり；

R₅は、H、CH₃であり；

Zは、結合であり；

Aは、ピペリジン-4-イル、ピリジン-2-イル又はピリジン-3-イルであり；

R₇は、CF₃又はフェニルであり；

R₈は、Hであり；そして

R₉、R₁₀は、Hである；

化合物である。

【0054】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

Bは、C(R₄)であり；

R₁は、H、F、C₁であり；

R₂、R₃、R₄は、Hであり；

Xは、O又はO-CH₂であり；

Vは、Nであり；

Uは、Sであり；

Wは、-CH₂-であり；

Yは、結合であり；

R₅は、Hであり；

Zは、結合であり；

Aは、ピリジニル又はシクロヘキシルであり；

R₇は、CF₃であり；

R₈は、Hであり；

R₉はが、CH₂-CH₃、CF₃、CF₂-CH₂-CH₃、CH₂-4F-フェニル、C
H₂-ピリジルであり；そして

R₁₀は、Hである；

化合物である。

【0055】

本発明による別の実施態様は式Iの化合物であって、
式中、

10

20

30

40

50

Bは、C(R4)であり；

R1は、O-CH₃、O-CH₂CF₃又は-O-CHF₂であり；

R2、R4は、Hであり；

R3は、H又はFであり；

Xは、Oであり；

Vは、Nであり；

Uは、O又はSであり；

Wは、結合又は-CH₂-であり；

Yは、結合又はN(R6)であり；

R5は、CH₃であり；

R6は、CH₃であり；

R5及びR6は、それらが結合している窒素と一緒にピペリジン環を形成し、それがCF₃で置換され；

Zは、結合であり；

Aは、シクロヘキシリルであり；

R7は、4-CF₃であり；

R8は、Hであり；

R9は、H又はエチルであり；

R10は、Hである；

化合物である。

【0056】

本発明に従う更なる実施態様は、以下の化合物である：

3-[2-クロロ-4-[4-メチル-2-(1-メチル-シクロヘキシリル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン；

3-[2-クロロ-4-(2-シクロヘキシリル-4-メチル-オキサゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン；

3-[2-クロロ-4-[4-メチル-2-(トランス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシリル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン；

3-[2-クロロ-4-[4-メチル-2-(シス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシリル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン；

3-[2-クロロ-4-[2-(トランス-1,4-メトキシ-シクロヘキシリル)-メチル-オキサゾール-5-イルメトキシ]-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン；

3-[2-クロロ-4-[4-メチル-2-(1-トリフルオロメタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン；

3-(2-クロロ-4-{4-メチル-2-[1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-チアゾール-5-イルメトキシ}-フェニル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン；

3-[2-クロロ-4-[4-メチル-2-(1-フェニル-ピペリジン-4-イル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン；

3-[2-クロロ-4-[2-(4,4-ジフルオロ-シクロヘキシリル)-メトキシメチル-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン；

3-[2-クロロ-4-[2-(4,4-ジフルオロ-シクロヘキシリル)-メトキシメチル-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン；

10

20

30

40

50

【0057】

3 - { 2 - クロロ - 4 - [2 - (2 - シクロヘキシル - エチル) - 4 - メトキシメチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - [2 - クロロ - 4 - (2 - シクロヘプチル - 4 - メトキシメチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - (2 - クロロ - 4 - { 2 - [トランス - 1 , 4 - (4 - クロロ - フェニル) - シクロヘキシル] - 4 - メトキシメチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ } - フェニル) - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - [2 - クロロ - 4 - (2 - シクロペンチル - 4 - メトキシメチル - オキサゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - { 2 - クロロ - 4 - [4 - メトキシメチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - [2 - クロロ - 4 - (2 - シクロヘキシル - 4 - エトキシメチル - オキサゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - [2 - クロロ - 4 - (2 - シクロヘキシル - 4 - メトキシメチル - オキサゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - [2 - クロロ - 4 - (2 - シクロヘプチル - 4 - メトキシメチル - オキサゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - { 2 - クロロ - 4 - [4 - メトキシメチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - { 2 - クロロ - 4 - [4 - メトキシメチル - 2 - (シス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - [2 - クロロ - 4 - (2 - シクロヘキシル - 4 - モルホリン - 4 - イルメチルオキサゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

【0058】

3 - [2 - クロロ - 4 - (2 - シクロヘキシル - 4 - ジエチルアミノメチル - オキサゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - [2 - クロロ - 4 - (2 - シクロヘキシル - オキサゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - { 2 - クロロ - 4 - [2 - (2 - シクロヘキシル - ビニル) - 4 - メトキシメチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - { 2 - クロロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - (2 - クロロ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - 2 - フェニル - エトキシ } - フェニル) - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - { 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシ - プロピル) - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - 2 - クロロ - フェニル } - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - (2 - クロロ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4H - [1 , 2

10

20

30

40

50

, 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;
 3 - (2 - クロロ - 4 - { 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - [4 - メチル - 2 -
 (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシ
 } - フェニル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;
 3 - (2 - クロロ - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (4 -
 トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシ } - フェニ
 ル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;
 3 - (2 - クロロ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - シクロ
 ヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - 2 - ピリジン - 2 - イル - エトキシ } - フェニル
) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

10

【 0 0 5 9 】

3 - (2 - フルオロ - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (ト
 ランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - エ
 トキシメチル } - フェニル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;
 3 - (2 - フルオロ - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 -
 トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチ
 ル } - フェニル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;
 3 - (4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロ
 メチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル } - フェニル
) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

20

3 - (4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル
) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシメチル } - 2 - トリフルオロメチル - フェニル
) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;
 3 - (2 - クロロ - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (トラン
 ス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキ
 シメチル } - フェニル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

20

3 - (2 - クロロ - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 -
 トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル
 } - フェニル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;
 3 - (8 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロ
 メチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル } - キノリン
 - 5 - イル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;
 3 - (2 - クロロ - 6 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 -
 トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル
 } - ピリジン - 3 - イル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;
 3 - (2 - シクロプロピル - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2
 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキ
 シメチル } - フェニル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

30

【 0 0 6 0 】

3 - (2 - シクロプロピル - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2
 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル
] - エトキシメチル } - フェニル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン
 ;
 3 - (4 - { 2 , 2 - ジフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル
 - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - ブトキシメチル } - フェニル) - 4
 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;
 3 - (2 - クロロ - 4 - { 2 , 2 - ジフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフ
 ルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - ブトキシメチル } - フ
 ェニル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;
 3 - (4 - { 2 , 2 - ジフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル
 - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - ブトキシメチル } - フェニル) - 50

40

50

- ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - プトキシメチル } - ナフタレン - 1
 - イル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;
 3 - { 2 , 2 - ジフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル
 - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - プトキシメチル } - キノリン - 5 -
 イル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;
 3 - [4 - (2 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル - 4 - メチル - チアゾール - 5 -
 イルメトキシ) - 2 - クロロ - フェニル] - 2 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 -
 オン ;
 3 - { 2 - クロロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イ
 ル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 2 H - [1 , 2 , 4] オキサジア
 ゾール - 5 - オン ;
 3 - [2 - クロロ - 4 - (4 - メチル - 2 - キノリン - 8 - イル - チアゾール - 5 - イ
 ルメトキシ) - フェニル] - 2 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;
 3 - (2 - メトキシ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオ
 ロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) -
 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;
【0061】
 3 - { 2 - メトキシ - 4 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチ
 ル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1 , 2 ,
 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;
 3 - (2 - メトキシ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオ
 ロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4
 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;
 3 - { 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - ト
 リフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } -
 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;
 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 ,
 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ } -
 フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;
 3 - { 2 - ジフルオロメトキシ - 4 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフ
 ルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H
 - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;
 3 - (2 - ジフルオロメトキシ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 -
 トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フエ
 ニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;
 3 - { 2 - ジフルオロメトキシ - 5 - フルオロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (トランス -
 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フエ
 ニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;
 3 - (2 - ジフルオロメトキシ - 5 - フルオロ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トラ
 ンス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - プロ
 ポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;
 3 - { 2 - メトキシ - 4 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シロヘキ
 シル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル - チアゾール - 5
 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;
【0062】
 3 - (2 - メトキシ - 4 - { 1 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シ
 クロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チア
 ゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール
 - 5 - オン ;
 3 - { 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメ

10

20

30

40

50

チル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - { 1 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - { 2 - ジフルオロメトキシ - 4 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - (2 - ジフルオロメトキシ - 4 - { 1 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - { 2 - ジフルオロメトキシ - 5 - フルオロ - 4 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - (2 - ジフルオロメトキシ - 5 - フルオロ - 4 - { 1 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;

【 0 0 6 3 】

3 - (5 - フルオロ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - 4 - { 1 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - { 2 - フルオロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - (2 - フルオロ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - { 2 - フルオロ - 4 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - (2 - フルオロ - 4 - { 1 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - [4 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン。

【 0 0 6 4 】

本発明は、また本明細書に記載した本発明の好ましい側面のあらゆる組合せを包含する。

【 0 0 6 5 】

本明細書で使用される用語アルキルは、線状、換言すれば直鎖状、又は分枝鎖状であっても良い飽和の炭化水素残基を意味すると最も広義に解すべきである。別に定義されない

10

20

30

40

50

限り、アルキルは、1～8個の炭素原子を有する。「-(C₁-C₈)-アルキル」の例としては、1、2、3、4、5、6、7又は8個の炭素原子を含むアルキル残基であり、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル又はオクチル、これら全ての残基のn-異性体である、イソプロピル、イソブチル、1-メチルブチル、イソペンチル、ネオペンチル、2,2-ジメチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、イソヘキシル、sec-ブチル、tert-ブチル又はtert-ペンチルがある。用語「-(C₀-C₈)-アルキル」は、1、2、3、4、5、6、7又は8個の炭素原子を含む炭化水素残基であり、ここで、用語「-C₀-アルキル」は、共有結合である。これら全ての説明は、またアルキレンにも適用される。

【0066】

10

本明細書で使用される用語アルケニルは、1～4個の二重結合を有し、そして、線状、換言すれば直鎖状、又は分枝鎖状であっても良い炭化水素残基を意味すると最も広義に解すべきである。別に定義されない限り、アルケニルは2～8個の炭素原子を含む。「-(C₂-C₈)-アルケニル」の例は、2、3、4、5、6、7又は8個の炭素原子を含むアルケニル残基であり、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル(=アリル)、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、5-ヘキセニル又は1,3-ペンタジエニルである。これら全ての説明は、また用語アルケニレンにも適用される。

【0067】

20

本明細書で使用される用語アルキニルは、1～4個の三重結合を有し、そして、線状、換言すれば直鎖状、又は分枝鎖状であっても良い炭化水素残基を意味すると最も広義に解すべきである。別に定義されない限り、アルキニルは2～8個の炭素原子を含む。「-(C₂-C₈)-アルキニル」の例は、2、3、4、5、6、7又は8個の炭素原子を含むアルキニル残基であり、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル(=プロパルギル)又は2-ブチニルがある。これら全ての説明は、また用語アルキリデンにも適用される。

【0068】

これら全ての説明は、アルキル基が別の残基上の置換基として存在する場合、例えば、アルキルオキシ残基、アルキルオキシカルボニル残基又はアリールアルキル残基にも適用される。

30

【0069】

別に定義されない限り、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルケニレン、アルキニル及びアルキニレンは、無置換又は例えばF、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、CN、COOH, CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、CO-O-(C₁-C₄)アルキル、CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)ヘテロ環、CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロ環、(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロ環、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、O-(C₀-C₆)-アルキル、O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₂)シクロアルキル、O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロ環、O-CO-O-(C₁-C₄)アルキル、O-CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、O-CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロ環、S-(C₁-C₄)アルキル、S-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、S-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、S-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロ環、SO-

40

50

(C₁ - C₄) アルキル、SO - (C₀ - C₄) アルキレン - (C₃ - C₁₃) シクロアルキル、SO - (C₀ - C₄) アルキレン - (C₃ - C₁₅) ヘテロ環、SO₂ - (C₁ - C₄) アルキル、SO₂ - (C₀ - C₄) アルキレン - (C₃ - C₁₃) シクロアルキル、SO₂ - (C₀ - C₄) アルキレン - (C₆ - C₁₀) アリール、SO₂ - (C₀ - C₄) アルキレン - (C₃ - C₁₅) ヘテロ環、SO₂ - N((C₀ - C₄) アルキレン - H) - (C₀ - C₄) アルキレン - (C₆ - C₁₀) アリール、SO₂ - N((C₀ - C₄) アルキレン - H) - (C₀ - C₄) アルキレン - H, SO₂ - N((C₀ - C₄) アルキレン - H) - (C₀ - C₄) アルキレン - (C₃ - C₁₃) シクロアルキル、SO₂ - N((C₀ - C₄) アルキレン - H) - (C₀ - C₄) アルキレン - (C₃ - C₁₅) ヘテロ環の様な適切な基により、互いに独立に一、二又は三置換され、ここで、アリール環又はヘテロ環は、無置換又はF、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、N((C₀ - C₄) - アルキレン - H) - (C₀ - C₄) - アルキレン - H、N((C₀ - C₄) - アルキレン - H) - (C₀ - C₄) - アルキレン - H、N((C₀ - C₄) - アルキレン - H) - (C₁ - C₆) シクロアルキル、N((C₀ - C₄) アルキレン - H) - (C₀ - C₄) アルキレン - (C₆ - C₁₂) - アリール、N((C₀ - C₄) アルキレン - H) - (C₀ - C₄) アルキレン - (C₃ - C₁₅) ヘテロ環、N((C₀ - C₄) アルキレン - H) - CO - (C₀ - C₄) アルキレン - (C₆ - C₁₂) - アリール、N((C₀ - C₄) アルキレン - H) - CO - (C₀ - C₄) アルキル、N((C₀ - C₄) アルキレン - H) - CO - (C₀ - C₄) アルキレン - (C₃ - C₁₃) シクロアルキル、N((C₀ - C₄) アルキレン - H) - CO - (C₀ - C₄) アルキレン - (C₃ - C₁₅) ヘテロ環、N((C₀ - C₄) アルキレン - H) - CO - O - (C₀ - C₄) アルキレン - (C₆ - C₁₂) - アリール、N((C₀ - C₄) アルキレン - H) - CO - O - (C₀ - C₄) アルキレン - (C₃ - C₁₃) シクロアルキル、N((C₀ - C₄) アルキレン - H) - CO - O - (C₀ - C₄) アルキレン - (C₃ - C₁₅) ヘテロ環、N((C₀ - C₄) アルキレン - H) - CO - N((C₀ - C₄) - アルキレン - H) - (C₀ - C₄) アルキレン - (C₆ - C₁₂) - アリール、N((C₀ - C₄) アルキレン - H) - CO - N((C₀ - C₄) - アルキレン - H) - (C₀ - C₄) アルキル、N((C₀ - C₄) - アルキレン - H) - CO - N((C₀ - C₄) - アルキレン - H) - (C₀ - C₄) アルキレン - (C₃ - C₁₃) シクロアルキル、N((C₀ - C₄) アルキレン - H) - CO - N((C₀ - C₄) - アルキレン - H) - (C₀ - C₄) アルキレン - (C₃ - C₁₅) ヘテロ環により一若しくは二置換され、ここで、アリール環又はヘテロ環は、無置換又はF、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、N((C₀ - C₄) - アルキレン - H) - (C₀ - C₄) - アルキレン - H、SO₂ - CH₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキル、SF₅、CONH₂により一若しくは二置換される。

【0070】

用語シクロアルキルは、3 ~ 13 個の炭素原子を含む飽和の炭化水素環であって、単環又は二環、縮合環、架橋環又はスピロ環を意味すると解すべきである。(C₃ - C₁₃) - シクロアルキル残基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル又はシクロドデシルの様な、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 又は13 個の環炭素原子を含むシクロアルキル残基である。用語シクロアルキルには、また上記のシクロアルキル環がベンゼン環と縮合した二環基、例えば、インダン、1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレンが含まれる。

【0071】

用語シクロアルケニルは、3 ~ 8 個の炭素原子を含む不飽和の炭化水素環であって、単環又は二環、縮合環又は架橋環を意味すると解すべきであり、ここで、1つ、2つ又は3つの二重結合は、芳香族系が形成されるようには環状アルキル基内には存在しない。シクロアルケニル基の例としては、シクロペンテニル又はシクロヘキセニルがあり、それらは

10

20

30

40

50

₃) シクロアルキル、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロ環、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₂)-アリール、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキル、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロ環により一若しくは二置換され、ここで、アリール又はヘテロ環は、無置換、又はF、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)-アルキレン-H、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-アルキル、SF₅、CONH₂により、一若しくは二置換される。

10

【0072】

用語「アリール」は、6~14個の炭素原子を含む、単環又は二環の芳香族炭化水素環を意味すると解すべきである。(C₆-C₁₄)-アリール環の例は、フェニル、ナフチル、例えば、1-ナフチル及び2-ナフチル、ビフェニリル、例えば、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル及び4-ビフェニリル、アントリル又はフルオレニルがある。ビフェニリル環、ナフチル環、及び特にフェニル環は、アリール環の更なる実施態様である。

【0073】

用語ヘテロ環は、単環又は二環の、縮合環、橋掛け環又はスピロ環の、3~15個の炭素原子を含有する、飽和の(ヘテロシクロアルキル)、部分飽和の(ヘテロシクロアルケニル)又は不飽和の(ヘテロアリール)炭化水素環で、ここで、3~15個の環炭素原子のうち、1~5個の炭素原子は窒素、酸素又は硫黄の様なヘテロ原子で置換され、更に、このヘテロ原子は、例えば、N=O、S=O、SO₂の様に酸化されても良い環を意味すると解すべきである。ヘテロ環の例としては、アクリジニル、アザインドール(1H-ピロロピリジニル)、アザベンゾイミダゾリル、アザスピロデカニル、アゼピニル、アゼチジニル、アジリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリニアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、4,5-ジヒドロオキサゾリニル、ジオキサゾリル、ジオキサジニル、1,3-ジオキソラニル、1,3-ジオキソレニル、3,3-ジオキソ[1,3,4]オキサチアジニル、6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]-テトラヒドロフラニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル(ベンゾイミダゾリル)、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、2-イソオキサゾリニル、ケトピペラジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2-オキサ-チエパニル、1,2-オキサチオラニル、1,4-オキサゼパニル、1,4-オキサゼピニル、1,2-オキサジニル、1,3-オキサジニル、1,4-オキサジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリル、オキセタニル、オキソカニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ブテリジニル、ブリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キ

20

30

40

50

ノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラジニル、テトラゾリル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアントレニル、1,2-チアジニル、1,3-チアジニル、1,4-チアジニル、1,3-チアゾリル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリニル、チエニル、チエタニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオモルホリニル、チオフェノリル、チオフェニル、チオピラニル、1,2,3-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル及びキサンテニルがある。

【0074】

ヘテロ環は、無置換、又は例えはF、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、CN、COOH、CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、CO-O-(C₁-C₄)アルキル、CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロ環、CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₁-C₆)アルキレン-H、CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₁-C₆)シクロアルキル、CON((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₂)-アリール、(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロ環、O-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₄)アルキレン-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、(C₀-C₄)アルキレン-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁)アリール、(C₀-C₄)アルキレン-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロ環、O-CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、O-CO-O-(C₁-C₄)アルキル、O-CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、O-CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロ環、O-CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、O-CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、O-CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロ環、S-(C₁-C₄)アルキル、S-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、S-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、S-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロ環、SO-(C₁-C₄)アルキル、SO-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、SO-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、SO-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロ環、SO₂-(C₁-C₄)アルキル、SO₂-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁)シクロアルキル、SO₂-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、SO₂-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロ環、SO₂-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、SO₂-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、SO₂-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロ環の様な適切な基で一、二若しくは三置換され、ここで、アリール環又はヘテロ環は、無置換、又はF、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)-アルキレン-H、N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)-アルキレン-H、N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₁-C₆)シクロアルキル

10

20

30

40

50

ル、N((C₀-C₄)アルキレン-H)- (C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₂)-アリール、N((C₀-C₄)アルキレン-H)- (C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロ環、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₂)-アリール、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-(C₀-C₄)アルキル、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロ環、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₂)-アリール、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-O-(C₀-C₄)アルキル、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-N((C₀-C₄)-アルキレン-(C₆-C₁₂)-アリール、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキル、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロ環、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-N((C₀-C₄)-アルキレン-(C₆-C₁₂)-アリール、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキル、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロ環により一若しくは二置換され、ここで、アリール環又はヘテロ環は、無置換、又はF、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)-アルキレン-H、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-アルキル、SF₅、CONH₂により、一若しくは二置換される。
。

【0075】

用語「R₅及びR₆は、それらが結合している窒素原子(Y=N(R₆))と一緒にになって(C₃-C₉)-ヘテロ環を形成し、それは、例えば、更に1~3個のヘテロ原子を含むことができる」は、例えばピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、アゼチジン、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール、ピペラジン-2-オン、アゼチジン、イソインドリン、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、チオモルホリン1-オキシド、チオモルホリン1,1-ジオキシド、ピペリジン-4-オン、ピペリジン-3-オン、ホモピペラジン、ホモピペラジン、ホモモルホリン、2,3,6,7-テトラヒドロ-(1H)-1,4-ジアゼピン-5(4H)-オン、4-オキサゾリジン、アゼチジン-3-オン、チアゾリジン、チアゾリジン1-オキシド、チアゾリジン1,1-ジオキシド、4-イミダゾリジノン、5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン、1,4-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナン、2-アザ-5-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ジアザビシクロ[4.4.0]デカン、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾロ[4,5-c]-ピリジン、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン、オクタヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール、2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、4-スピロ-[3-(N-メチル-2-ピロリジノン)]-ピペリジン、2,8-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン、2,7-ジアザ-スピロ[4.4]ノナン、3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン、2,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカン、2,7-ジアザ-スピロ[3.5]ノナン、2,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン、2,7-ジアザ-スピロ[4.5]デカン、1-オキサ-4,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン、1-オキサ-4,8-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカンの様な化合物から誘導され得るヘテロ環の構造を意味する。

【0076】

用語「R₂及びR₃は、それらが結合しているC原子と一緒にになり、(C₆-C₁₀)-アリール又は(C₅-C₁₀)ヘテロアリール環を形成する」は、合計で10~14個(ア

10

20

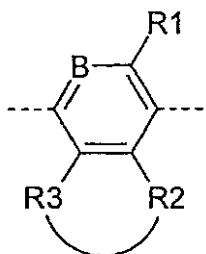
30

40

50

リール)、又は9~14個(ヘテロアリール)の環原子を含む、二環の芳香族環又はヘテロアリール環の構造を意味する。

【化2】



10

【0077】

用語「オキソ残基」、又は「=O」は、カルボニル(-C(O)-)又はニトロソ(-N=O)の様な残基を意味する。

【0078】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素である。

【0079】

式Iの化合物に存在する光学活性の炭素原子は、互いに独立にR配置又はS配置を取ることができる。式Iの化合物は、純粋なエナンチオマー若しくは純粋なジアステレオマーの形態で、又はエナンチオマー及び/又はジアステレオマーの混合物の形態で、例えば、ラセミ体として存在することができる。本発明は、純粋なエナンチオマー及びエナンチオマーの混合物、並びに純粋なジアステレオマー及びジアステレオマーの混合物に関する。本発明は、式Iの化合物の2つ又はそれ以上の立体異性体の混合物を含み、そして混合物中に、あらゆる比率の立体異性体を含む。式Iの化合物がE異性体又はZ異性体(又はシス異性体若しくはトランス異性体)として存在し得る場合、本発明は、純粋なE異性体及び純粋なZ異性体の両者、並びにあらゆる比率におけるE/Z混合物に関する。本発明は、また式Iの化合物の全ての互変異性体をも含む。

20

【0080】

ジアステレオマーは、E/Z異性体を含めて、例えば、クロマトグラフィーにより、個々の異性体に分離することができる。ラセミ体は、通例の方法により、例えば、キラル相でのクロマトグラフィーにより、又は例えば光学活性な酸又は塩基を用いて得られるジアステレオマー塩の結晶化による分割により、2つのエナンチオマーに分離することができる。立体化学的に均一な式Iの化合物は、また立体化学的に均一な出発物質を用いて、又は立体選択的反応を用いて得ることも可能である。

30

【0081】

式Iの化合物は、ラセミ体、ラセミ混合物、純粋なエナンチオマー、ジアステレオマー及びジアステレオマーの混合物、並びに互変異性体として存在することができる。本発明は、式Iの化合物のこれらの異性体及び互変異性体の全てを包含する。これらの異性体は、いくつかの場合は特に記載されていなくても、公知の方法により入手可能である。

【0082】

薬学的に許容される塩は、その水に対する溶解性が、元の化合物又は基本化合物のそれより大きいために、特に医学用途に適している。これらの塩は薬学的に許容されるアニオン又はカチオンを有していなければならない。本発明化合物の薬学的に許容される適切な酸付加塩は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸及び硫酸などの無機酸；及び、例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リノゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸及び酒石酸などの有機酸の塩である。薬学的に許容される適切な塩基塩は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩(ナトリウム及びカリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(マグネシウム及びカルシウム塩など)、及びトロメタモール(2アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオ-

40

50

ル)、ジエタノールアミン、リシン、又はエチレンジアミンの塩である。

【0083】

薬学的に許容されないアニオンを有する塩、例えば、トリフルオロ酢酸塩は、薬学的に許容される塩の製造若しくは精製のための有用な中間体として、及び/又は非治療的な、例えば、インビトロでの適用における使用のため、同様に本発明の範囲内に属する。

【0084】

本明細書で使われる用語「生理学的に機能性の誘導体」は、本発明の式Iの化合物のあらゆる生理学的に認容される誘導体、例えばエステルを意味し、それは例えばヒトなどの哺乳類へ投与した場合、式Iの化合物を又はその活性代謝物を生成することができる(直接的に又は間接的に)。

10

【0085】

生理学的に機能性の誘導体は、また、例えばH. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61に記載されているような、本発明の化合物のプロドラッグも含む。その様なプロドラッグは、生体内で本発明の化合物に代謝されることが可能である。これらのプロドラッグは、それ自身活性であっても非活性であっても良い。

【0086】

本発明の化合物は、また種々の多形の形態で、例えば、非晶質の及び結晶性の多形体として存在することもできる。本発明の化合物のあらゆる多形の形態は本発明の範囲内に属し、そしてそれは本発明の更なる側面の1つである。

20

【0087】

これ以降の「式Iの化合物」の全ての言及は、上記の式Iの化合物、及び本明細書に記載した、その塩、溶媒和物及び生理学的に機能性の誘導体を意味する。

【0088】

使用

本発明は、更に、PPARリガンドとしての式Iの化合物及びそれらの医薬組成物の使用に関する。本発明のPPARリガンドは、PPAR活性のモジュレーターとして適している。

【0089】

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)は、リガンドによって活性化され得る、核内ホルモン受容体の部類に属する転写因子である。3種のPPARアイソフォーム、PPARアルファ、PPARガンマ及びPPARデルタ(PPARベータに同じ)が存在し、これらは異なる遺伝子によってコードされる(ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR):構造、活性化のメカニズム及び多様な機能:Motojima K., Cell Struct Funct., 1993, 18(5), 267-77)。

30

【0090】

ヒトでは、PPARガンマは3つのバリエント、即ちPPARガンマ₁、ガンマ₂、及びガンマ₃として存在し、これらはプロモーター及び異なったmRNAスプライシングのオルタナティブ使用の結果である。異なるPPARは異なる組織分布を有し、諸種の生理機能を調節する。PPARは多数の遺伝子の調節(regulation)の種々の局面(aspect)で重要な役割を果たしており、これらの遺伝子の産物は直接間接に脂質及び糖質代謝に大きく関与する。従って、例えば、PPARアルファ受容体は、肝臓の脂肪酸異化作用或いはリポ蛋白質代謝の調節において重要な役割を担うが、PPARガンマは、例えば脂肪細胞分化の調節に大きく関与する。しかしながら、PPARは、また糖質又は脂質代謝に直接関連しないものを含め、他の多くの生理学的プロセスの調節にも関与している。異なったPPARの活性は、種々の脂肪酸、脂肪酸誘導体及び合成化合物によって種々の程度に調節され得る。機能、生理作用及び病態生理の関連レビューについては、以下を参照のこと: Berger, J. et al., Annu. Rev. Med., 2002, 53, 409-435; Wilson, T. et al., J. Med. Chem., 2000, 43 (4), 527-550; Kliewer, S. et al., Recent Prog Horm Res., 2001, 56, 239-63; Moller, D.E. and Berger, J.P., Int J Obes Relat Metab Disord., 2003, 27 Suppl 3, 17-21; Ram, V.J., Drugs Today, 2003, 39(8), 609-32)。

40

50

【0091】

3つのP P A Rアイソフォームのうち、P P A Rデルタの生理機能は長い間謎であった。P P A Rデルタの最初に提案された薬理学的役割は、コレステロールホメオスタシスの調節であった。多少選択的なP P A RデルタリガンドL - 1 6 5 0 4 1が、糖尿病動物モデルで血漿コレステロールを上昇させることが示された(Berger J. et al., J.Biol.Chem., 1999, 274, 6718-6725; Leibowitz M.D. et al., FEBS Lett., 2000, 473(3), 333-336)。肥満のインスリン抵抗性アカゲザルでは、強力かつ選択的なP P A RデルタリガンドG W 5 0 1 5 1 6がH D L - コレステロールを上昇させ、血漿L D L - コレステロール、トリグリセリド及びインスリンレベルを減少させる(Oliver, W. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 2001, 98, 5306-5361)。二重P P A Rデルタ / P P A Rアルファ作動薬Y M - 1 6 6 3 8は、アカゲザルとカニクイザルの血漿脂質を著しく低下させ(Goto, S. et al., Br. J. Pharm., 1996, 118, 174-178)、健常ボランティアの2週間臨床試験において同様に作用する(Shimokawa, T. et al., Drug Dev. Res., 1996, 38, 86-92)。

【0092】

最新の刊行物は、P P A Rデルタが異脂肪血症、インスリン抵抗性、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症及びシンドロームXの治療の重要なターゲットであることを明確に示している(Wang, Y-X. et al., Cell, 2003, 113, 159-170; Luquet, S. et al., FASEB J., 2003, 17, 209-226; Tanaka, T. et al., PNAS, 2003, 100, 15924-15929; Holst, D. et al., BioChem. Biophys. Acta, 2003, 1633, 43-50; Dressel, U. et al., Mol. Endocrin., 2003, 17, 2477-2493; Lee, C.H. et al., Science, 2003, 302, 453-457)。

【0093】

脂質、グルコース及びコレステロール代謝の調節因子としての作用の他に、P P A Rデルタは胚発生、着床(implantation)及び骨形成の役割を担っていることが知られている(Lim, H. and Dey, S.K., Trends Endocrinol Metab., 2000, 11(4), 137-42; Ding, N.Z et al. Mol Reprod Dev., 2003, 66(3), 218-24; Mano, H. et al., J Biol Chem., 2000, 275(11), 8126-32)。

【0094】

多数の刊行物は、P P A Rデルタが皮膚障害や創傷治癒においてその役割の証拠となるケラチン細胞の増殖と分化を誘導することを証明している(Di-Poi, N. et al., J Steroid Biochem Mol Biol, 2003, 85(2-5), 257-65; Tan, N.S. et al., Am J Clin Dermatol., 2003, 4(8), 523-30; Wahli, W., Swiss Med Wkly., 2002, 132(7-8), 83-91)。

【0095】

P P A Rデルタは、C N Sに著しく発現しているようである；しかし、その機能の大部分は未だに解明されていない。しかし特に注目すべきは、P P A RデルタがC N Sの主要脂質産生細胞であるげっ歯類の乏突起膠細胞に発現したという発見である(J. Granneman, et al., J. Neurosci. Res., 1998, 51, 563-573)。更にまた、P P A Rデルタ選択的作動薬が、マウス培養物において乏突起膠細胞ミエリン遺伝子発現とミエリン鞘の径を著しく増加させることができた(I. Saluja et al., Glia, 2001, 33, 194-204)。このように、P P A Rデルタアクチベータは、脱髓疾患や髓鞘発育不全疾患の治療に寄与する可能性がある。M Sや他の脱髓疾患の治療のためのペルオキシソーム増殖因子活性化受容体デルタ作動薬の使用は、W O第2005/097098号に記載のように示され得る。

【0096】

脱髓状態は、ミエリン - 多くの神経線維をカバーする脂質と蛋白質の多重稠密層 - の消失として現れる。これらの層は中枢神経系(C N S)の乏突起膠細胞、及び末梢神経系(P N S)のシュヴァン(Schawann)細胞によって与えられる。脱髓状態の患者では、脱髓は不可逆的と考えられる；これは通常、軸索変性に、そしてしばしば細胞変性に随伴するか又は続いて起る。脱髓は、異常免疫応答、局所損傷、虚血、代謝異常、毒性物質のためであろうとウイルス感染のためであろうと、神経障害又はミエリン自体への障害の結果として起こり得る(Prineas and McDonald, Demyelinating Diseases. In Greenfield's Neuropathology, 6.sup.th ed. (Edward Arnold: New York, 1997) 813-811, Beers and Ber

10

20

30

40

50

kow, eds. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17.sup.th ed. (Whitehouse Station, N.J.: Merck Research Laboratories, 1999) 1299, 1437, 1473-76, 1483)。

【0097】

中枢性脱髓(CNSの脱髓)は、しばしば病因不明のいくつかの状態で起こり、原発性脱髓疾患として知られるようになった。これらのうち、多発性硬化症(MS)が最も優勢である。他の原発性脱髓疾患として、副腎脳白質ジストロフィー(ALD)、副腎脊髓ニューロパシー、AIDS空胞性ミエロパシー、HTLV関連ミエロパシー、レーバー(Leber)遺伝性視神経萎縮、進行性多病巣性白質脳症(PML)、亜急性硬化性汎脳炎、ギラン・バレー症候群及び熱帯性痙攣不全対麻痺が挙げられる。加えて、脱髓がCNSに起こり得る急性状態、例えば急性播種性脳脊髓炎(ADEM)及び急性ウイルス性脳脊髓炎がある。更に、原因不明の急性脊髓離断が1つ又はそれ以上の隣接胸分節において、灰白質又は白質を冒す症候群として急性横断性脊髓炎も脱髓をもたらす可能性がある。また、脊髓損傷、ニューロパシー及び神経損傷を含むミエリン形成グリア細胞が損傷される障害も同様である。

【0098】

本発明は、PPARの活性、特にPPARデルタ及びPPARアルファの活性を調節するのに適する式Iの化合物に関する。調節プロファイルに応じて、式Iの化合物は、以下に記載の適応症の治療、コントロール及び予防、更にそれらに関連する多くの他の薬物適用に適している(例えば、以下を参照: Berger, J., et al., Annu. Rev. Med., 2002, 53, 409-435; Wilson, T. et al., J. Med. Chem., 2000, 43(4), 527-550; Kliewer, S. et al., Recent Prog Horm Res., 2001, 56, 239-63; Fruchart, J.C. et al., 2001, Pharmacological Research, 44(5), 345-52; Kersten, S. et al., Nature, 2000, 405, 421-424; Torra, I.P. et al., Curr Opin Lipidol, 2001, 12, 245-254)。

【0099】

このタイプの化合物は、以下の治療及び/又は予防に特に適している。

1. - 脂肪酸代謝及びグルコース利用障害

- インスリン抵抗性が関与する障害

2. 関連する続発症の予防を含む糖尿病、特に2型糖尿病

これに関連する特別な側面として:

- 高血糖症
- インスリン抵抗性の改善
- 耐糖能の改善
- 膵臓細胞の保護
- 微小及び大血管障害の予防

3. 異脂肪血症及びその続発症、例えばアテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、脳血管障害等、特に以下の1つ又はそれ以上の因子で特徴付けられるもの(これに限定されないが):

- 高血漿トリグリセリド濃度、高い食後の血漿トリグリセリド濃度
- 低HDLコレステロール濃度
- 低アポAリポ蛋白濃度
- 高LDLコレステロール濃度
- 小さい高密度LDLコレステロール粒子
- 高アポBリポ蛋白濃度

4. 以下のようなメタボリックシンドロームに関連する可能性のある他の種々の状態:

- 中心性肥満を含む肥満(過剰体重)
- 血栓症、凝固能亢進性の及び血栓形成前の状態(動脈と静脈の)
- 高血压
- 例え(これに限定されないが)、心筋梗塞、高血圧性心疾患又は心筋症後などの心不全

5. 炎症反応が関与する障害又は状態:

10

20

30

40

40

50

- 例えは（これに限定されないが）、狭心症又は心筋梗塞を含む冠動脈硬化症、卒中などのアテローム性動脈硬化症

- 血管再狭窄又は再閉塞
- 例えは、クローン（Crohn）病や潰瘍性大腸炎などの慢性炎症性腸疾患
- 喘息
- エリテマトーデス（LE）、又は例えは関節リウマチなどの炎症性リウマチ障害
- 他の炎症状態

6. 細胞周期又は細胞分化プロセスの障害：

- 脂肪細胞腫瘍
- 例えは、脂肪肉腫などの脂肪腫性カルシノーマ
- 例えは（これに限定されないが）、消化管、肝臓、胆管及び膵臓の癌腫、内分泌腫瘍、肺、腎臓と尿路、生殖管の癌腫、前立腺癌腫などの固形腫瘍及び新生物
- 急性及び慢性骨髄増殖性疾患、並びにリンパ腫
- 血管新生

10

7. 下記を含む中枢及び末梢神経系の脱髓疾患及び他の神経変性障害：

- アルツハイマー病
- 多発性硬化症
- パーキンソン病
- 副腎脳白質ジストロフィー（ALD）
- 副腎脊髄神経障害
- AIDS空胞性ミエロパシー
- HTLV関連ミエロパシー
- レーバー遺伝性視神経萎縮
- 進行性多病巣性白質脳障害（PML）
- 亜急性硬化性汎脳炎
- ギラン・バレー症候群
- 熱帯性痙攣性不全対麻痺
- 急性播種性脳脊髄炎（ADEM）
- 急性ウイルス性脳脊髄炎
- 急性横断性脊髄炎
- 脊髄及び脳外傷
- シャルコー・マリー・ツース病

20

8. 皮膚障害及び／又は創傷治癒プロセスの障害：

- 例えは、乾癬などの紅斑落屑性皮膚疾患
- 尋常性座瘡
- PPARによって調節される他の皮膚障害及び皮膚病変
- 湿疹及び神経皮膚炎
- 例えは、脂漏性皮膚炎又は光線皮膚炎などの皮膚炎
- 例えは、脂漏性角化症、老年性角化症、光線角化症、光誘起性角化症又は毛包性角化症などの角膜炎及び角化症
- ケロイドとケロイド予防
- コンジローム又は尖圭コンジロームを含むいぼ
- 例えは、性病性乳頭腫などのヒトパピローマウイルス（HPV）感染、及び例えは伝染性軟屬腫、白斑症などのウイルス性いぼ
- 例えは、扁平苔癬などの丘疹性皮膚疾患
- 例えは、基底細胞がん、黒色腫又は皮膚T細胞リンパ腫などの皮膚がん
- 例えは、角皮症、表皮母斑などの限局性良性表皮性腫瘍
- 凍瘡
- 創傷治癒

30

9. 他の障害：

40

50

- 高血圧
- 腺臓炎
- シンドローム X
- 多囊胞性卵巣症候群 (P C O S)
- 喘息
- 变形性関節症
- 例えば、関節リウマチなどのエリテマトーデス (L E) 又は炎症性リウマチ障害
- 脈管炎
- るいそう (悪液質)
- 痛風
- 虚血 / 再灌流症候群
- 急性呼吸窮迫症候群 (A R D S)

10

20

30

40

50

【0100】

製剤

望ましい生物学的効果を達成するために必要な式Iの化合物の量は、例えば、選択した特定の化合物、使用目的、投与様式及び患者の臨床状態など多くの要因に依存する。日用量は、一般的に一日につき、体重kg当り0.001mgから100mg（通常0.01mgから50mg）、例えば、0.1-10mg/kg/日である。静脈内用量は、例えば0.001mgから1.0mg/kgの範囲であり、10ngから100ng/kg及び/分で注入により適切に投与することができる。その目的のための適切な注入液剤は、例えば、0.1ngから10mg/ml、通常1ngから10mg/mlを含有する。単回投与剤は、例えば、1mgから10gの有効成分を含有する。従って、注射用アンプルは、例えば、1mgから100mgまでを含有し、そして経口投与可能な単回投与製剤、例えばカプセル及び錠剤は、例えば、0.05から1000mg、通常は0.5から600mgを含有する。上記の状態の治療のために、式Iの化合物は、化合物それ自体で使用することもできるが、許容できる担体を用いた医薬組成物の形態が好ましい。担体は、勿論組成物の他の成分と適合性があり、そして患者の健康に有害ではないという意味で許容可能でなければならない。担体は、固体若しくは液体、又はその両者であり、単回投与として、例えば、0.05質量%から95質量%の有効成分を含有する錠剤として、本化合物と製剤化することが好ましい。式Iの他の化合物を含め、他の薬学的活性物質も同様に存在してよい。本発明の医薬組成物は、本質的にその成分を薬理学的許容担体及び/又は賦形剤と混合することからなる、既知の製薬方法の1つによって製造することができる。

【0101】

本発明の医薬組成物は、経口、直腸、局所、口腔 (per or oral)（例えば舌下）及び非経口（例えば、皮下、筋肉内、皮内又は静脈内）投与に適しているものであるが、最適投与様式は、各個体の症例において治療すべき状態の性質と重症度、及び各症例で使用される式Iの化合物の性質に依存する。被覆製剤及び被覆徐放性製剤も、本発明のフレームワークの範囲に属する。酸性及び耐胃液性製剤が好ましい。適切な耐胃液性の被覆剤は、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、並びにメタクリル酸及びメタクリル酸メチルのアニオン性ポリマーを含む。

【0102】

経口投与に適する医薬製剤は、例えば、カプセル剤、カシェ剤、サックブル (suckable) 錠剤又は錠剤などの別個の単位の形態であり、各製剤は、規定量の式Iの化合物を；粉末又は顆粒として；水性又は非水液体中の溶液又は懸濁液として；又は水中油若しくは油中水エマルジョンとして含有する。これらの組成物は、既に記載したように、有効成分と担体（1つ又はそれ以上の添加成分から構成され得る）を接触させる工程を含む適切な製剤方法によって調剤されてよい。組成物は、一般的に、有効成分を、液体及び/又は微粉化固体担体と一様かつ均一に混合することによって製造され、必要に応じて、その後生成物は成形される。従って、例えば、錠剤は、化合物の粉末又は顆粒を、必要によ

り1つ又はそれ以上の追加成分と共に、圧縮又は成型することによって製造することができる。圧縮した錠剤は、例えば、粉末又は顆粒などの自由流動形態の化合物を、必要により結合剤、流動促進剤、不活性希釈剤及び／又は1つ（又はそれ以上）の界面活性剤／分散剤と、適切な機械で混合して打錠することによって製造することができる。湿製錠剤は、粉末形態にあって不活性液体希釈剤で加湿された化合物を、適切な機械で成型することによって製造することができる。

【0103】

口腔（舌下）投与に適した医薬組成物は、矯味矯臭剤、通常蔗糖及びアラビアゴム又はトラガントガムと共に式Iの化合物を含むサッカブル錠剤、並びにゼラチン及びグリセリン又は蔗糖及びアラビアゴムのような不活性基剤中にこの化合物を含むパステル剤（pastilles）を含む。10

【0104】

非経口投与に適した医薬組成物は、好ましくは式Iの化合物の滅菌水性製剤を含み、これは用いられる予定のレシピエント（recipient）の血液と等張であることが望ましい。これらの製剤は静脈内投与が望ましいが、投与はまた、皮下、筋肉内又は皮内注射で行なってもよい。これらの製剤は、好ましくは本化合物と水を混合し、得られた溶液を滅菌し血液と等張にすることによって製造することができる。本発明の注射用組成物は、一般的に0.1から5質量%の活性化合物を含有する。

【0105】

直腸投与に適した医薬組成物は、単回投与坐剤の形態が好ましい。これらは、式Iの化合物を1つ又はそれ以上の従来の固体担体、例えば、カカオ脂などと混合し、得られる混合物を成形することによって製造することができる。20

【0106】

皮膚への局所使用に適した医薬組成物は、軟膏、クリーム、ローション、パスタ、スプレー、エアゾール又はオイルの形態が好ましい。使用可能な担体はワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール類、アルコール類及び2つ又はそれ以上のこれらの物質の組合せである。有効成分は、一般的に組成物に対して0.1から15質量%の濃度、例えば0.5から2質量%で存在する。

【0107】

経皮投与も、また可能である。経皮使用に適した医薬組成物は、患者の表皮との長期間密接に接触させるのに適した单一プラスターの形態であり得る。このようなプラスターは、水溶液中に有効成分を適切に含有し、この水溶液は、必要により緩衝化され、接着剤中に溶解及び／若しくは分散されるか、又はポリマーに分散される。適切な有効成分濃度は、約1%から35%、好ましくは3%から15%である。特別な可能性として、有効成分が、例えば、Pharmaceutical Research, 2(6): 368 (1986) に記載のエレクトロトランスポート又はイオントフォレシスによって放出しようとするものがある。30

【0108】

式Iの化合物は、代謝障害に対する好ましい効果によって区別される。これらは脂質と糖代謝に有益な影響を与え、特にトリグリセリドレベルを低下させ、そしてII型糖尿病及びアテローム性動脈硬化症、並びにそれらの多様な続発症の予防と治療に適している。40

【0109】

他の薬剤との組み合わせ

本発明の化合物は、単独で、又は1つ若しくはそれ以上の更なる薬理活性物質と組み合わせて投与することができる。特に、本発明の化合物は、類似の薬理作用を有する有効成分と組み合わせて投与することができる。例えば、これらは代謝障害又はそれと高頻度に併発する障害に対して、好ましい効果を有する有効成分と組み合わせて投与することができる。このような薬剤の例は：

1. 血糖を降下させる薬剤、抗糖尿病薬、
2. 異脂肪血症の治療用の有効成分、
3. 抗アテローム性動脈硬化性の薬剤、

10

20

30

40

50

4 . 抗肥満剤、
 5 . 抗炎症性有効成分、
 6 . 悪性腫瘍治療用の有効成分、
 7 . 抗血栓性有効成分、
 8 . 高血圧の治療用の有効成分、
 9 . 心不全の治療用の有効成分、及び
 10 . 糖尿病に起因する又は糖尿病に随伴する合併症の治療及び/又は予防用の有効成分、

11 . 神経変性疾患の治療用の有効成分、

12 . 中枢神経系障害の治療用の有効成分、

13 . 薬物、ニコチン及びアルコール依存症の治療用の有効成分、

14 . 鎮痛薬、

10

である。

【 0 1 1 0 】

それらは、特に活性の相乗的増強のために、本発明の式 I の化合物と組み合わせることができる。有効成分組み合わせ物の投与は、患者に対して有効成分を別々に投与することによるか、又は複数の有効成分を 1 つの医薬製剤に存在させる配合製品の形態で実施することができる。

【 0 1 1 1 】

配合剤に特に適切な更なる有効成分は : Rote Liste 2006, Chapter 12 に記載の全ての抗糖尿病薬 ; Rote Liste 2006, Chapter 1 に記載の全ての減量薬 / 食欲抑制薬 ; Rote Liste 2006, Chapter 58 に記載の全ての脂質低下薬である。これらは、特に活性の相乗的増強のために、本発明の式 I の化合物と組み合わせることができる。この活性化合物組み合わせは、患者に対して活性化合物を別々に投与することによるか、又は複数の活性化合物が 1 つの医薬製剤に存在する配合剤の形態で投与することができる。以下に記載の活性化合物の大部分は、USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001 に記載されている。

20

【 0 1 1 2 】

抗糖尿病薬としては、例えば、Lantus (登録商標) (www.lantus.com 参照) 又は HMR 1964 、又は WO 第 2005005477 号 (Novo Nordisk) に記載のものなどのインスリン及びインスリン誘導体 ; 速効性インスリン (US 第 6,221,633 号 参照) ; 例えば、Exubera (登録商標) のような吸入可能なインスリン ; 又は例えば IN - 105 (Nobex) 若しくは Oral-lynTM (Generex Biotechnology) などの経口インスリン ; 例えば、エクセナチド (Exenatide) 、リラグルチド (Liraglutide) 、又は Novo Nordisk A/S による WO 第 98/08871 号 若しくは WO 第 2005027978 号、Zealand による WO 第 01/04156 号、又は Beaufour-Ipsen による WO 第 00/34331 号 に記載のものなどの GLP - 1 誘導体 ; 酢酸プラムリンチド (Symlin; Amylin Pharmaceuticals) ; 及び更に経口で有効な血糖降下有効成分が挙げられる。

30

【 0 1 1 3 】

活性化合物としては、好ましくは :

40

スルホニル尿素類、

ビグアニジン類、

メグリチニド類、

オキサジアゾリジンジオン類、

チアゾリジンジオン類、

グルコシダーゼ阻害剤、

グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、

グルカゴン拮抗薬、

グルコキナーゼアクチベーター、

フルクトース - 1,6 - ビスホスファターゼの阻害剤、

50

グルコーストランスポーター-4 (GLUT4) のモジュレーター、
グルタミン：フルクトース-6-リン酸アミドトランスフェラーゼ (GFACT) の阻害剤、

G L P - 1 作動薬、

カリウムチャンネル開口薬、例えば、Novo Nordisk A/SによるWO第97/26265号及びWO第99/03861号に記載されているもの、

ジペプチジルペプチダーゼIV(DPP-IV)の阻害剤、

インスリン感受性増強剤、

糖新生及び／又はグリコーゲン分解の刺激に関する肝臓酵素の阻害剤、

グルコース取込み、グルコース輸送及びグルコース逆吸収（backresorption）のモジュレーター、

1 1 - H S D 1 の阻害剤、

蛋白質チロシンホスファターゼ1B(PTP1B)の阻害剤、

ナトリウム / グルコース共輸送体 1 又は 2 (SGLT1、SGLT2) のモジュレーター、

抗高脂血症性有効成分や抗脂血有効成分などの脂質代謝を変える化合物、

食物摂取量と食物吸収を低下させる化合物、

熱発生を増加させる化合物、

PPARとRXRモジュレーター、及び

ベータ細胞のATP依存性カリウムチャネルに作用する有効成分、

が挙げられる。

[0 1 1 4]

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、シンバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、ロスバスタチン又はL-659699などのHMGレダクターゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

【 0 1 1 5 】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、エゼチミブ、チクエシド、パマクエシド、FM-VP4(シトスタノール/リン酸カンペステロールアスコルビル; Forbes Medi-TechによるWO第2005042692号)、MD-0727(Microbia Inc.によるWO第2005021497号)などのコレステロール吸収阻害剤、又はWO第2002066464号(Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.)、WO第2005062824号(Merck & Co.)、若しくはWO第2005061451号及びWO第2005061452号(AstraZeneca AB)に記載の化合物と組み合わせて投与される。

【 0 1 1 6 】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、JTT-501、GI262570、R-483又はCS-011(リボグリタゾン)などのPPARガンマ作動薬と組み合わせて投与される。

【 0 1 1 7 】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、GW9578、GW-590735、K-111、LY-674、KRP-101又はDRF-10945などのPPA Rアルファ作動薬と組み合わせて投与される。

【 0 1 1 8 】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、ムラグリタザル、テサグリタザル、ナベグリタザル、LY-510929、ONO-5129、E-3030、又はWO第00/64888号、WO第00/64876号、WO第03/020269号、WO第2004075891号、WO第2004076402号、WO第2004075815号、WO第2004076447号、WO第2004076428号、WO第2004076401号、WO第2004076426号、WO第2004076427号、WO第2006018118号、WO第2006018115号及びWO第20

06018116号に；又はJ.P. Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005に記載の混合PPARアルファ／ガンマ作動薬と組み合わせて投与される。

【0119】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、GW-501516又はWO第2005097762号、WO第2005097786号、WO第2005097763号及びWO第2006029699号に記載のPPARデルタ作動薬と組み合わせて投与される。

【0120】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、メタグリダセンと、又はMBX-2044若しくは他のPPARガンマ部分作動薬／拮抗薬と組み合わせて投与される。

【0121】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、フェノフィブロート、クロフィブロート又はベザフィブロートなどのフィブロートと組み合わせて投与される。

【0122】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、インプリタピド、BMS-201038、R-103757又はWO第2005085226号に記載のものなどのMTP阻害剤と組み合わせて投与される。

【0123】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、トルセトラピブ又はJTT-705などのCETP阻害剤と組み合わせて投与される。

【0124】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、HMR1741又はDE第10 2005 033099.1号及びDE第10 2005 033100.9号に記載のものなどの胆汁酸吸収阻害剤（例えば、US第6,245,744号、US第6,221,897号又はWO第00/61568号参照）と組み合わせて投与される。

【0125】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、コレステラミン又はコレセベラムなどの重合体の胆汁酸吸着剤と組み合わせて投与される。

【0126】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、HMR1171、HMR1586又はWO第2005097738号に記載のものなどのLDL受容体誘導剤（US第6,342,512号参照）と組み合わせて投与される。

【0127】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、Omacor（登録商標）（オメガ-3脂肪酸類；高濃縮のエイコサペンタエン酸及びドコサヘキサエン酸のエチルエステル）と組み合わせて投与される。

【0128】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、アバシミブ(avasimibe)などのACAT阻害剤と組み合わせて投与される。

【0129】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、OPC-14117、プロブコール、トコフェロール、アスコルビン酸、-カロチン又はセレンなどの抗酸化剤と組み合わせて投与される。

【0130】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、ビタミンB6又はビタミンB12などのビタミンと組み合わせて投与される。

【0131】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、イブロリピム（NO-1886）などのリポ蛋白質リパーゼモジュレーターと組み合わせて投与される。

10

20

30

40

50

【0132】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、SB-204990などのATPクエン酸リアーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

【0133】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、BMS-188494又はWO第2005077907号に記載のスクアレンシンターゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

【0134】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、ゲムカベン(gemcaben) (CI-1027)などのリポ蛋白質(a)拮抗薬と組み合わせて投与される。
10

【0135】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、ニコチン酸などのHMG受容体作動薬と組み合わせて投与される。

【0136】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、オルリストット又はセチリストット(ATEL-962)などのリパーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

【0137】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、インスリンと組み合わせて投与される。
20

【0138】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、トルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド又はグリメピリドなどのスルホニル尿素と組み合わせて投与される。
。

【0139】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、メトホルミンなどのビグアニドと組み合わせて投与される。

【0140】

本発明の別の実施態様において、式Iの化合物は、例えば、レパグリニド又はナテグリニドなどのメグリチニドと組み合わせて投与される。
30

【0141】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、トログリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン又はDr. Reddy's Research FoundationによるWO第97/41097号に記載されている化合物、特に5-[4-[3,4-ジヒドロ-3-メチル-4-オキソ-2-キナゾリニルメトキシ]-フェニル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオンなどのチアゾリジンジオンと組み合わせて投与される。

【0142】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、ミグリトール又はアカルボースなどの-グルコシダーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

【0143】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、トルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド、グリメピリド又はレパグリニドなどのベータ細胞のATP依存性カリウムチャンネルに作用する有効成分と組み合わせて投与される。
40

【0144】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、上記化合物の2つ以上と併用して、例えば、スルホニル尿素とメトホルミン、スルホニル尿素とアカルボース、レパグリニドとメトホルミン、インスリンとスルホニル尿素、インスリンとメトホルミン、インスリンとトログリタゾン、インスリンとロバスタチンなどと組み合わせて投与される。

【0145】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、PSN-357又はFR
50

第258900、又はWO第2003084922号、WO第2004007455号、WO第2005073229-31号若しくはWO第2005067932号に記載のものなどのグリコーゲンホスホリラーゼの阻害剤と組み合わせて投与される。

【0146】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、A-770077、NNC-25-2504、又はWO第2004100875号若しくはWO第2005065680号におけるようなグルカゴン受容体拮抗薬と組み合わせて投与される。

【0147】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、RO-4389620、LY-2121260 (WO第2004063179号)、PSN-105、PSN-110、GKA-50、又は例えばProsidionによるWO第2004072031号、WO第2004072066号、WO第05103021号若しくはWO第06016178号に記載のもの、RocheによるWO第00058293号、WO第00183465号、WO第00183478号、WO第00185706号、WO第00185707号、WO第01044216号、GB02385328号、WO第02008209号、WO第02014312号、WO第0246173号、WO第0248106号、DE第10259786号、WO第03095438号、US第04067939号若しくはWO第04052869号に記載のもの、Novo NordiskによるEP第1532980号、WO第03055482号、WO第04002481号、WO第05049019号、WO第05066145号若しくはWO第05123132号に記載のもの、Merck/BanyuによるWO第03080585号、WO第03097824号、WO第04081001号、WO第05063738号若しくはWO第05090332号に記載のもの、Eli LillyによるWO第04063194号に記載のもの、又はAstra ZenecaによるWO第01020327号、WO第03000262号、WO第03000267号、WO第03015774号、WO第04045614号、WO第04046139号、WO第05044801号、WO第05054200号、WO第05054233号、WO第05056530号、WO第05080359号、WO第05080360号若しくはWO第05121110号に記載のものなどの、グルコキナーゼの活性化剤と組み合わせて投与される。

【0148】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、FR第225654号などの糖新生の阻害剤と組み合わせて投与される。

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、CS-917などのフルクトース-1,6-ビスホスファターゼ(FBPアーゼ)の阻害剤と組み合わせて投与される。

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、KST-48 (D.-O. Le et al.: Arzneim.-Forsch. Drug Res. 54 (12), 835 (2004))などのグルコーストランスポーター4(GLUT4)のモジュレーターと組み合わせて投与される。

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第2004101528号に記載のグルタミン：フルクトース-6-リン酸アミドトランスフェラーゼ(GFAT)の阻害剤と組み合わせて投与される。

【0149】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、ビルダグリプチン(LAF-237)、シタグリプチン(MK-0431)、サクサグリプチン(BMS-477118)、GSK-823093、PSN-9301、SYR-322、SYR-619、TA-6666、TS-021、GRc-8200、GW-825964X、又はWO第2003074500号、WO第2003106456号、WO第200450658号、WO第2005058901号、WO第2005012312号、WO第2005/012308号、PCT/EP2005/007821号、PCT/EP2005/008005号、PCT/EP2005/008002号、PCT/EP2005/00804号、PCT/EP2005/008283号、DE第10 2005 012874

10

20

30

40

50

.2号若しくはD E第10 2005 012873.4号に記載のものなどの、ジペプチジルペプチダーゼIV(DPP-IV)の阻害剤と組み合わせて投与される。

【0150】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、BVT-2733、又は例えばWO第200190090-94号、WO第200343999号、WO第2004112782号、WO第200344000号、WO第200344009号、WO第2004112779号、WO第2004113310号、WO第2004103980号、WO第2004112784号、WO第2003065983号、WO第2003104208号、WO第2004106294号、WO第2004011410号、WO第2004033427号、WO第2004041264号、WO第2004037251号、WO第2004056744号、WO第2004065351号、WO第2004089367号、WO第2004089380号、WO第2004089470-71号、WO第2004089896号、WO第2005016877号若しくはWO第2005097759号に記載のものなどの、11-ベータ-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ-1(11-HSD1)の阻害剤と組み合わせて投与される。10

【0151】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第200119830-31号、WO第200117516号、WO第2004506446号、WO第2005012295号、PCT/EP2005/005311号、PCT/EP2005/005321号、PCT/EP2005/007151号、PCT/EP2005/号若しくはD E第10 2004 060542.4号に記載の、蛋白質チロシンホスファターゼ1B(PTP1B)の阻害剤と組み合わせて投与される。20

【0152】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、KGA-2727、T-1095及びSGL-0010、又は例えばWO第2004007517号、WO第200452903号、WO第200452902号、WO第2005121161号、WO第2005085237号、JP第2004359630号若しくはA. L. HandlonによるExpert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540に記載のナトリウム/グルコース共輸送体1若しくは2(SGLT1、SGLT2)のモジュレーターと組み合わせて投与される。30

【0153】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第01/17981号、WO第01/66531号、WO第2004035550号、WO第2005073199号又はWO第03/051842号に記載のものなどの、ホルモン感受性リバーゼ(HSL)の阻害剤と組み合わせて投与される。

【0154】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第199946262号、WO第200372197号、WO第2003072197号又はWO第2005044814号に記載のものなどの、アセチル-CoAカルボキシラーゼ(ACC)の阻害剤と組み合わせて投与される。40

【0155】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第2004074288号に記載のものなどの、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ(PEPCK)の阻害剤と組み合わせて投与される。

【0156】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、US第2005222220号、WO第2004046117号、WO第2005085230号、WO第2005111018号、WO第2003078403号、WO第2004022544号、WO第2003106410号、WO第2005058908号、US第2005038050号50

23号、WO第2005009997号、US第2005026984号、WO第200500836号、WO第2004106343号、EP第1460075号、WO第2004014910号、WO第2003076442号、WO第2005087727号又はWO第2004046117号に記載のものなどの、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3ベータ(GSK-3ベータ)の阻害剤と組み合わせて投与される。

【0157】

本発明の1つの実施態様では、式Iの化合物は、例えば、ルボキシスタウリンなどの蛋白質キナーゼCベータ(PKCベータ)の阻害剤と組み合わせて投与される。

【0158】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、アボセンタン(avosentan)(SPP-301)などのエンドセリン-A受容体拮抗薬と組み合わせて投与される。10

【0159】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第2001000610号、WO第2001030774号、WO第2004022553号又はWO第2005097129号に記載のものなどの“I-カッパBキナーゼ”的阻害剤(IKK阻害剤)と組み合わせて投与される。

【0160】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第2005090336号に記載のグルココルチコイド受容体のモジュレーターと組み合わせて投与される。20

【0161】

本発明の更なる実施態様において、式Iの化合物は、以下の物質：

CARTモジュレーター(“コカイン-アンフェタミン制御転写産物はマウスにおいてエネルギー代謝、不安及び胃内容排出に影響する”、Asakawa, A. et al.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558参照)；

NPY拮抗薬、例えば、{4-[4-(アミノキナゾリン-2-イルアミノ)メチル]シクロヘキシリルメチル}ナフタレン-1-スルホニアミド塩酸塩(CGP71683A)など；

ペプチドYY3-36(PYY3-36)又は類似化合物、例えば、CJC-1682(Cys34を介してヒト血清アルブミンと接合したPYY3-36)、CJC-1643(血清アルブミンにインビボで接合するPYY3-36の誘導体)又はWO第2005080424号に記載のものなど；30

【0162】

カンナビノイド受容体1拮抗薬、例えば、リモナバント、SR147778、又は例えばEP第0656354号、WO第00/15609号、WO第02/076949号、WO第2005080345号、WO第2005080328号、WO第2005080343号、WO第2005075450号、WO第2005080357号、WO第200170700号、WO第2003026647-48号、WO第200302776号、WO第2003040107号、WO第2003007887号、WO第2003027069号、US第6、509、367号、WO第200132663号、WO第2003086288号、WO第2003087037号、WO第2004048317号、WO第2004058145号、WO第2003084930号、WO第2003084943号、WO第2004058744号、WO第2004013120号、WO第2004029204号、WO第2004035566号、WO第2004058249号、WO第2004058255号、WO第2004058727号、WO第2004069838号、US第20040214837号、US第20040214855号、US第20040214856号、WO第2004096209号、WO第2004096763号、WO第2004096794号、WO第2005000809号、WO第2004099157号、US第20040266845号、WO第2004110453号、WO第2004108728号、WO第2004000817号、WO第2005000820号。40

号、U.S.第20050009870号、WO第200500974号、WO第2004111033-34号、WO第200411038-39号、WO第2005016286号、WO第2005007111号、WO第2005007628号、U.S.第20050054679号、WO第2005027837号、WO第2005028456号、WO第2005063761-62号、WO第2005061509号若しくはWO第2005077897号に記載のものなど；

【0163】

M C 4 作動薬（例えば、[2-(3a-ベンジル-2-メチル-3-オキソ-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-1-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル]-1-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-2-カルボキサミド（WO第01/91752号））、又はL B 5 3 2 8 0、L B 5 3 2 7 9、L B 5 3 2 7 8若しくはT H I Q、M B 2 4 3、R Y 7 6 4、C H I R - 7 8 5、P T - 1 4 1、又はWO第2005060985号、WO第2005009950号、WO第2004087159号、WO第2004078717号、WO第2004078716号、WO第2004024720号、U.S.第20050124652号、WO第2005051391号、WO第2004112793号、W O U S 第20050222014号、U.S.第20050176728号、U.S.第20050164914号、U.S.第20050124636号、U.S.第20050130988号、U.S.第20040167201号、WO第2004005324号、WO第2004037797号、WO第2005042516号、WO第2005040109号、WO第2005030797号、U.S.第20040224901号、WO第200501921号、WO第200509184号、WO第2005000339号、E P 第1460069号、WO第2005047253号、WO第2005047251号、E P 第1538159号、WO第2004072076号、WO第2004072077号若しくはWO第2006024390号に記載のもの；

オレキシン受容体拮抗薬（例えば、1-(2-メチルベンゾオキサゾール-6-イル)-3-[1,5]ナフチリジン-4-イル尿素塩酸塩（S B - 3 3 4 8 6 7 - A）、又は例えばWO第200196302号、WO第200185693号、WO第2004085403号若しくはWO第2005075458号に記載のもの）；

【0164】

ヒスタミンH3受容体作動薬（例えば、3-シクロヘキシル-1-(4,4-ジメチル-1,4,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)-プロパン-1-オンシュウ酸塩（WO第00/63208号）又はWO第200064884号、WO第2005082893号に記載のもの）；

C R F 拮抗薬（例えば、[2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-1,3,9-トリアザフルオレン-4-イル]ジプロピルアミン（WO第00/66585号））；

C R F B P 拮抗薬（例えば、ウロコルチン）；

ウロコルチン作動薬；

3作動薬（例えば、1-(4-クロロ-3-メタンスルホニルメチルフェニル)-2-[2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]エタノール塩酸塩（WO第01/83451号）など）；

M S H (メラニン細胞刺激ホルモン)作動薬；

M C H (メラニン凝集ホルモン)受容体拮抗薬（例えば、N B I - 8 4 5、A - 7 6 1、A - 6 6 5 7 9 8、A - 7 9 8、A T C - 0 1 7 5、T - 2 2 6 2 9 6、T - 7 1、G W - 8 0 3 4 3 0、又はWO第2003/15769号、WO第2005085200号、WO第2005019240号、WO第2004011438号、WO第2004012648号、WO第2003015769号、WO第2004072025号、WO第2005070898号、WO第2005070925号、WO第2006018280号、WO第2006018279号、WO第2004039780号、WO第200303

10

20

30

30

40

50

3 4 7 6 号、WO 第 2 0 0 2 0 0 6 2 4 5 号、WO 第 2 0 0 2 0 0 2 7 4 4 号、WO 第 2 0 0 3 0 0 4 0 2 7 号若しくは F R 第 2 8 6 8 7 8 0 号に記載の化合物など) ;

C C K - A 作動薬(例えば、{ 2 - [4 - (4 - クロロ - 2 、 5 - ジメトキシフェニル) - 5 - (2 - シクロヘキシリエチル) - チアゾール - 2 - イルカルバモイル] - 5 , 7 - ジメチルインドール - 1 - イル } 酢酸トリフルオロ酢酸塩(WO 第 9 9 / 1 5 5 2 5 号)、S R - 1 4 6 1 3 1 (WO 第 0 2 4 4 1 5 0 号)又は S S R - 1 2 5 1 8 0 など) ;

セロトニン再取り込み阻害剤(例えばデクスフェンフルラミン) ;

混合型セロトニン・ノルアドレナリン作動化合物(例えば、WO 第 0 0 / 7 1 5 4 9 号) ;

5 - H T 受容体作動薬、例えば、1 - (3 - エチルベンゾフラン - 7 - イル) ピペラジンシユウ酸塩(WO 第 0 1 / 0 9 1 1 1 号) ;

5 - H T 2 C 受容体作動薬(例えば、A P D - 3 5 6 、B V T - 9 3 3 、又は W O 第 2 0 0 0 7 7 0 1 0 号、W O 第 2 0 0 7 7 0 0 1 - 0 2 号、W O 第 2 0 0 5 0 1 9 1 8 0 号、W O 第 2 0 0 3 0 6 4 4 2 3 号、W O 第 2 0 0 2 4 2 3 0 4 号若しくは W O 第 2 0 0 5 0 8 2 8 5 9 号に記載のものなど) ;

5 - H T 6 受容体拮抗薬、例えば、W O 第 2 0 0 5 0 5 8 8 5 8 号に記載のものなど ;

ポンベシン受容体作動薬(B R S - 3 作動薬) ;

ガラニン受容体拮抗薬 ;

【 0 1 6 5 】

成長ホルモン(例えば、ヒト成長ホルモン又は A O D - 9 6 0 4) ;

成長ホルモン放出化合物(6 - ベンジルオキシ - 1 - (2 - ジイソプロピルアミノ - エチルカルバモイル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 t - ブチル(WO 第 0 1 / 8 5 6 9 5 号)) ;

成長ホルモン分泌促進物質受容体拮抗薬(グレリン拮抗薬)、例えば、A - 7 7 8 1 9 3 又は W O 第 2 0 0 5 0 3 0 7 3 4 号に記載のものなど ;

T R H 作動薬(例えば、E P 第 0 4 6 2 8 8 4 号参照) ;

脱共役蛋白質 2 又は 3 モジュレーター ;

レプチン作動薬(例えば、Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya- Arena, Marina; Grasso, Patricia. 肥満治療の可能性のあるアプローチとしてのレプチン作動薬. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881を参照);

D A 作動薬(プロモクリブチン又はドプレキシン(Doprexin)) ;

リパーゼ / アミラーゼ阻害剤(例えば、W O 第 0 0 / 4 0 5 6 9 号に記載のものなど) ;

ジアシルグリセロール O - アシルトランスフェラーゼ(D G A T)の阻害剤、例えば、U S 第 2 0 0 4 / 0 2 2 4 9 9 7 号、W O 第 2 0 0 4 0 9 4 6 1 8 号、W O 第 2 0 0 0 5 8 4 9 1 号、W O 第 2 0 0 5 0 4 4 2 5 0 号、W O 第 2 0 0 5 0 7 2 7 4 0 号、J P 第 2 0 0 5 2 0 6 4 9 2 号又は W O 第 2 0 0 5 0 1 3 9 0 7 号に記載のものなど ;

脂肪酸シンターゼ(F A S)の阻害剤、例えば、C 7 5 又は W O 第 2 0 0 4 0 0 5 2 7 7 号に記載のものなど ;

オキシントモジュリン ;

オレオイル - エストロン、又は例えば K B - 2 1 1 5 又は W O 第 2 0 0 5 8 2 7 9 号、W O 第 2 0 0 1 7 2 6 9 2 号、W O 第 2 0 0 1 9 4 2 9 3 号、W O 第 2 0 0 3 0 8 4 9 1 5 号、W O 第 2 0 0 4 0 1 8 4 2 1 号若しくは W O 第 2 0 0 5 0 9 2 3 1 6 号に記載の甲状腺ホルモン受容体作動薬 ;

と組み合わせて投与される。

【 0 1 6 6 】

本発明の 1 つの実施態様において、更なる有効成分はレプチンである ; 例えば、“Perspectives in the therapeutic use of leptin”, Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Frühbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622を参照。

10

20

30

40

50

【 0 1 6 7 】

本発明の 1 つの実施態様において、更なる有効成分はデキサンフェタミン又はアンフェタミンである。

【 0 1 6 8 】

本発明の 1 つの実施態様において、更なる有効成分はフェンフルラミン又はデクスフェンフルラミンである。

【 0 1 6 9 】

本発明の別の実施態様において、更なる有効成分はシブトラミンである。

【 0 1 7 0 】

本発明の 1 つの実施態様において、更なる有効成分はマジンドール又はフェンテルミンである。 10

【 0 1 7 1 】

本発明の 1 つの実施態様において、式 I の化合物は、膨張性薬剤、好ましくは不溶性膨張性薬剤（例えば、イナゴマメ / Caromax（登録商標）(Zunft H J; et al. Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6)と組み合わせて投与される。Caromax（登録商標）はNutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Hochst, 65926 Frankfurt/Main製のイナゴマメ含有製品である）。Caromax（登録商標）との組み合わせは、1 つの製剤で、又は式 I の化合物及びCaromax（登録商標）を別々に投与することにより可能である。これに関連して、Caromax（登録商標）は、例えば、ベーカリー製品又はムースリ・バーなどの食品の形態でも投与することができる。 20

【 0 1 7 2 】

本発明の 1 つの実施態様において、式 I の化合物は、例えば、WO 第 2 0 0 3 / 0 7 7 9 4 9 号又はWO 第 2 0 0 5 0 1 2 4 8 5 号に記載の P D E（ホスホジエステラーゼ）阻害剤と組み合わせて投与される。

【 0 1 7 3 】

本発明の 1 つの実施態様において、式 I の化合物は、例えば、WO 第 2 0 0 4 0 9 4 4 2 9 号に記載の N A R - 1（ニコチン酸受容体）作動薬と組み合わせて投与される。

【 0 1 7 4 】

本発明の 1 つの実施態様において、式 I の化合物は、例えば、U S 第 2 0 0 5 / 1 4 3 4 4 8 号に記載の C B 2（カンナビノイド受容体）作動薬と組み合わせて投与される。 30

【 0 1 7 5 】

本発明の 1 つの実施態様において、式 I の化合物は、例えば、WO 第 2 0 0 5 1 0 1 9 7 9 号に記載のヒスタミン 1 作動薬と組み合わせて投与される。

【 0 1 7 6 】

本発明の 1 つの実施態様において、式 I の化合物は、例えば、WO 第 2 0 0 6 0 1 7 5 0 4 号に記載のブプロピオンと組み合わせて投与される。

【 0 1 7 7 】

本発明の 1 つの実施態様において、式 I の化合物は、例えば、WO 第 2 0 0 5 1 0 7 8 0 6 号又はWO 第 2 0 0 4 0 9 4 4 2 9 号に記載のオピオイド拮抗薬と組み合わせて投与される。 40

【 0 1 7 8 】

本発明の 1 つの実施態様において、式 I の化合物は、例えば、WO 第 2 0 0 2 0 2 5 1 3 号、WO 第 2 0 0 2 / 0 6 4 9 2 号、WO 第 2 0 0 2 0 4 0 0 0 8 号、WO 第 2 0 0 2 0 4 0 0 2 2 号又はWO 第 2 0 0 2 0 4 7 6 7 0 号に記載の、中性エンドペプチダーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

【 0 1 7 9 】

本発明の 1 つの実施態様において、式 I の化合物は、例えば、WO 第 2 0 0 2 0 4 7 6 7 0 号に記載の N P Y 阻害剤（ニューロペプチド Y）と組み合わせて投与される。

【 0 1 8 0 】

10

20

30

40

50

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第2003092694号に記載のナトリウム／プロトン交換阻害剤と組み合わせて投与される。

【0181】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第2005090336号に記載のグルココルチコイド受容体のモジュレーターと組み合わせて投与される。

【0182】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第2004094429号に記載のニコチン受容体作動薬と組み合わせて投与される。

【0183】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第2002053140号に記載のNRI（ノルエピネフリン再取り込み阻害剤）と組み合わせて投与される。
。

【0184】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、セゲリン（segeline）、又は例えばWO第2002053140号に記載のMOA（E-ベータ-メトキシアクリレート）と組み合わせて投与される。

【0185】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、クロピドロゲル（clopidogrel）などの抗血栓性有効成分と組み合わせて投与される。

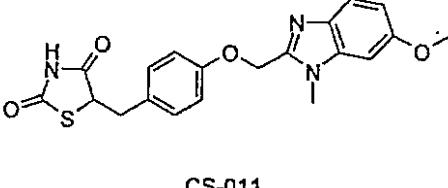
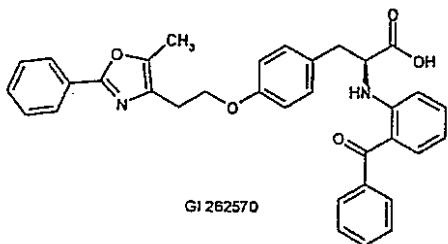
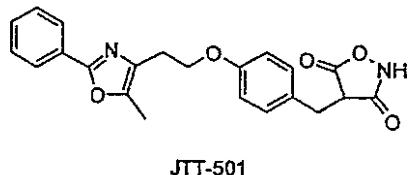
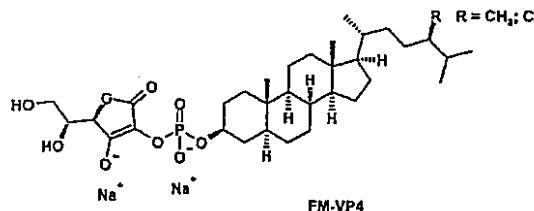
【0186】

当然ながら、本発明の化合物と、1つ又はそれ以上の上記の化合物、及び場合により1つ又はそれ以上の更なる薬理学的に活性な物質との適切な組み合わせは、本発明の範囲に包含される。

【0187】

上記の開発コードのいくつかの化学式を以下に示す。

【化3】



【0188】

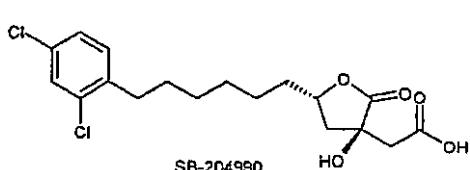
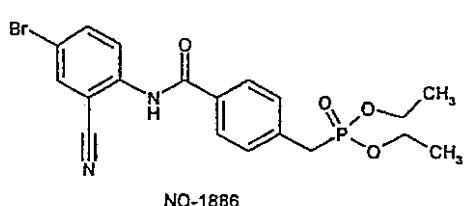
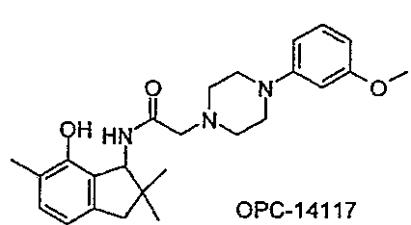
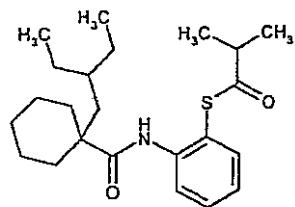
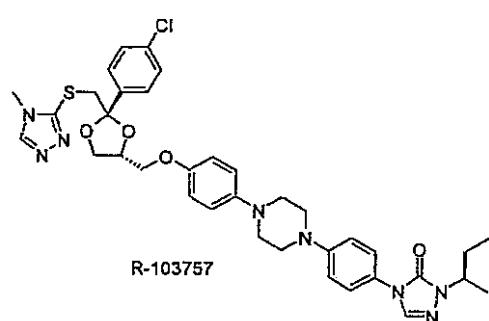
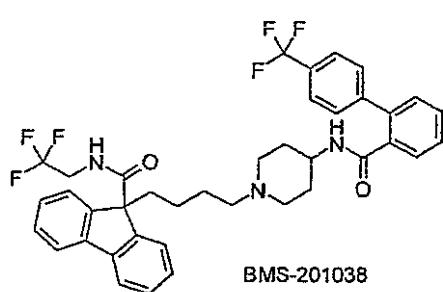
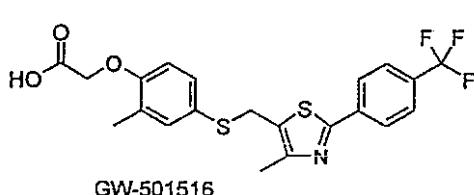
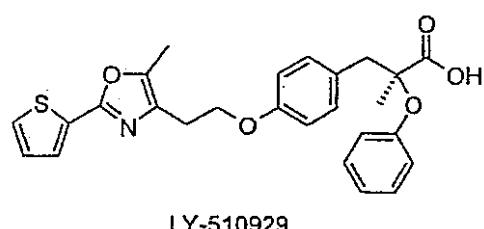
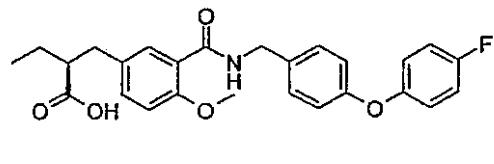
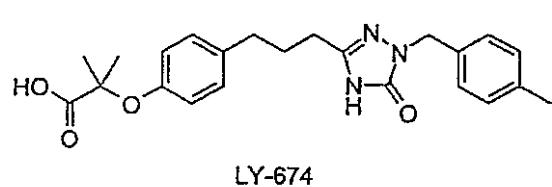
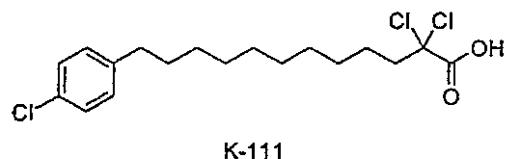
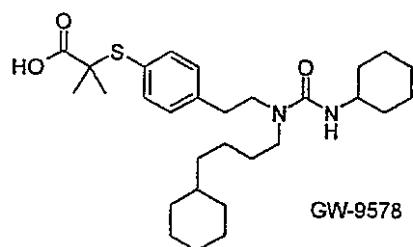
10

20

30

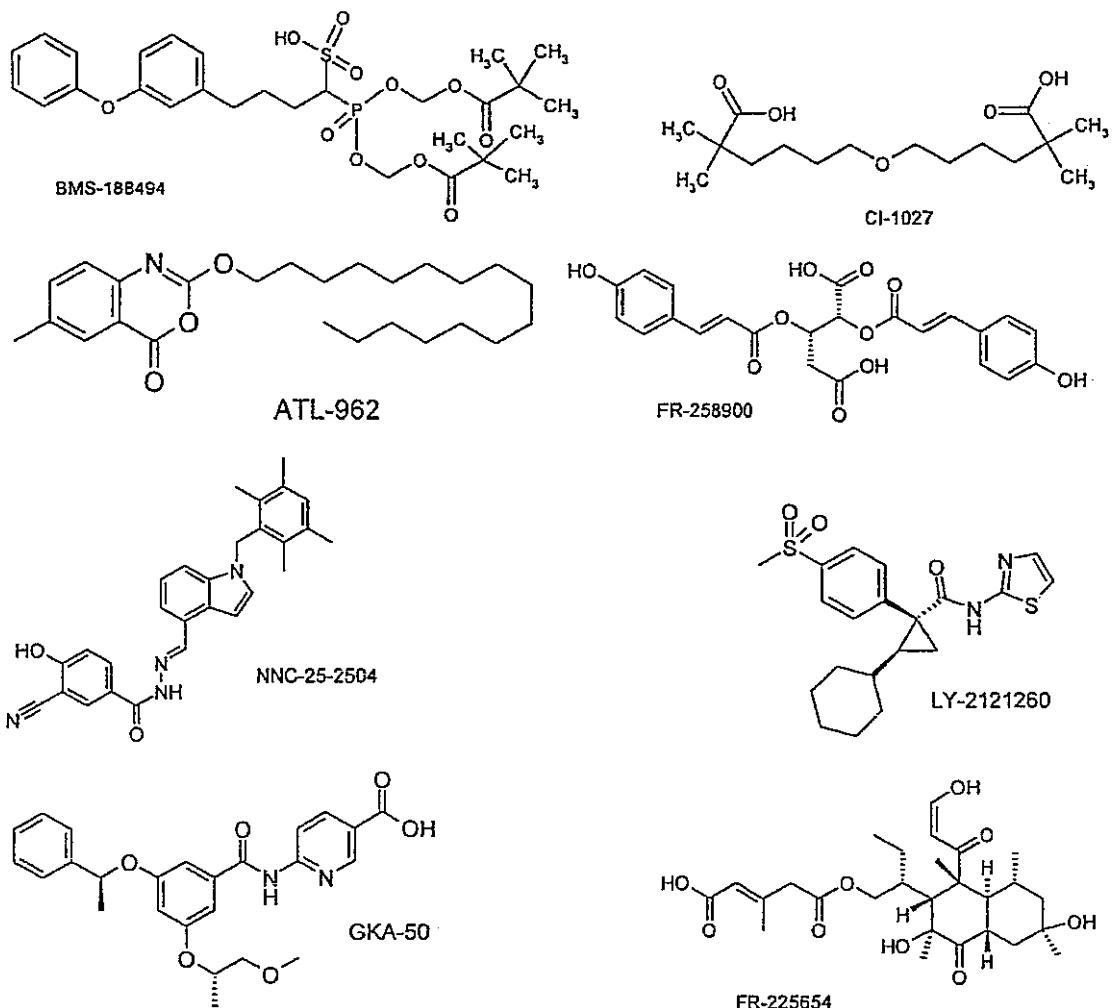
40

【化4】



【0 1 8 9】

【化5】



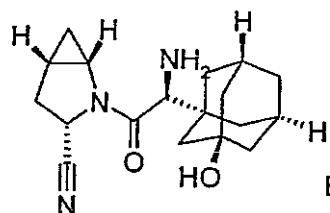
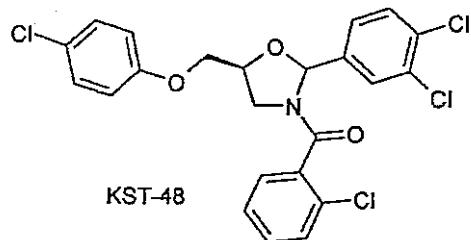
【0190】

10

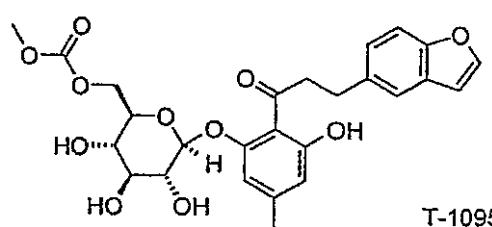
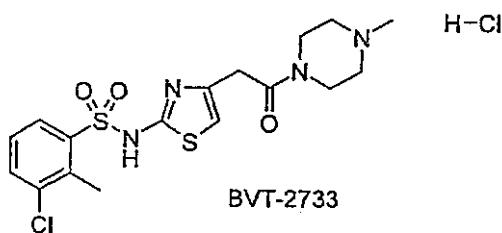
20

30

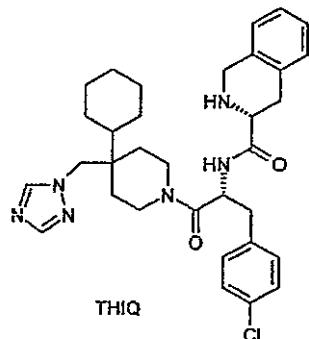
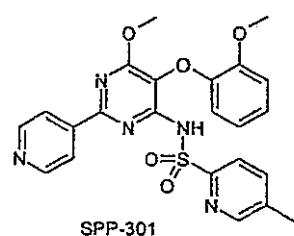
【化 6】



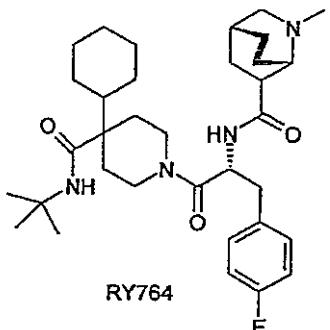
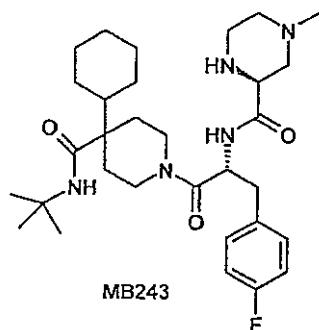
BMS-477118



10



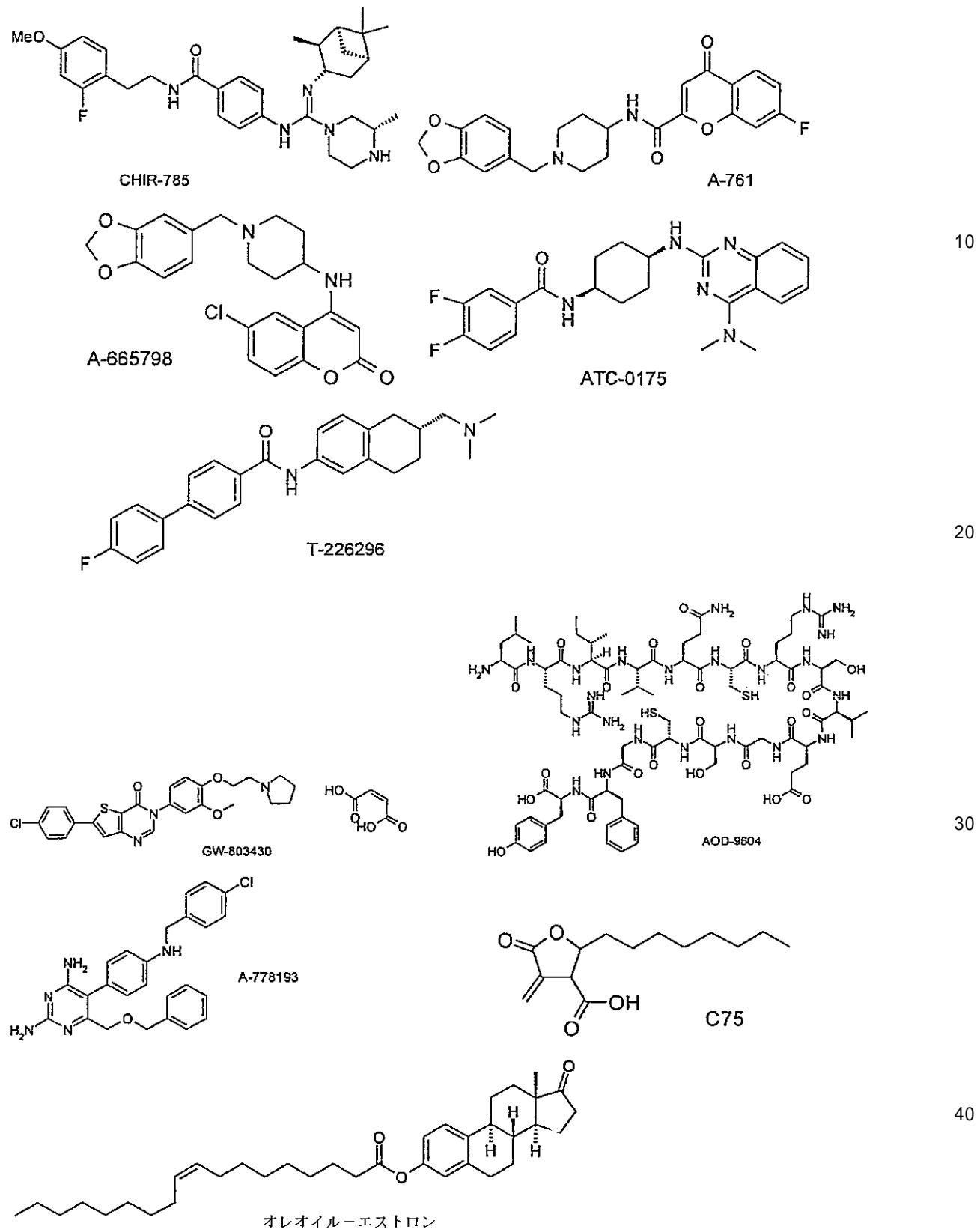
20



30

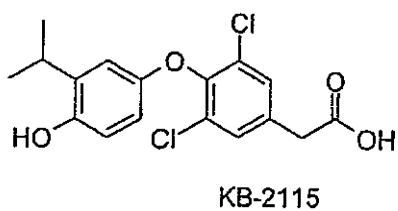
【 0 1 9 1 】

【化7】



【0192】

【化8】



【0193】

化合物の活性は、以下のように試験した。

10

【0194】

細胞PPARアルファのアッセイにおけるPPAR作動薬のEC₅₀値の測定
原理

ヒトPPARアルファに結合し、作動的な様式でそれを活性化する物質の効力は、本明細書でPPARアルファレポーター細胞株と称する、安定にトランスフェクションされたHEK細胞株（HEK=ヒト胎児腎臓）を用いて分析した。それには2つの遺伝要素が含まれ、ルシフェラーゼレポーター要素（pデルタM-GAL4-Luc-Zeo）と、PPARアルファリガンドに依存するルシフェラーゼレポーター要素の発現を仲介する、PPARアルファ融合蛋白（GR-GAL4-ヒトPPARアルファ-LBD）である。安定的に構成的に発現された融合蛋白GR-GAL4-ヒトPPARアルファ-LBDは、PPARアルファレポーター細胞株の細胞核において、GAL4蛋白部分を介して細胞株のゲノムに安定的に融合されたルシフェラーゼレポーター要素のGAL4 DNAモチーフの5'上流に結合する。脂肪酸除去ウシ胎児血清（cS-FCS）をアッセイで用いる場合、PPARアルファリガンドの不存在下では、ルシフェラーゼレポーター遺伝子はわずかしか発現しない。PPARアルファリガンドは、PPARアルファ融合蛋白に結合してこれを活性化し、それによってルシフェラーゼレポーター遺伝子の発現を刺激する。形成されたルシフェラーゼは、適切な基質を介して化学発光法によって検出し得る。

20

【0195】

PPARアルファレポーター細胞株の構築

PPARアルファレポーター細胞株を2段階で調製した。先ず、ルシフェラーゼレポーター要素を構築し、HEK細胞に安定的にトランスフェクションした。この目的のために、酵母転写因子GAL4（登録番号#AF264724）の5つの結合部位を、68個の塩基対の長さの最小限MMTVプロモータ（登録番号#V01175）の5'上流にクローニングした。最小限MMTVプロモータ部位には、RNAポリメラーゼIIによる十分な転写を可能にするために、CCAAATボックスとTATA要素が含まれる。GAL4-MMTV構築物のクローニングとシーケンシングは、Sambrook J.らの記述と同様にして行なった（Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1998）。次に、完全Photinus pyralis遺伝子（登録番号#M15077）をGAL4-MMTV要素の3'-下流にクローニングした。シーケンシング後、5つのGAL4結合部位、MMTVプロモーター及びシフェラーゼ遺伝子から成るルシフェラーゼレポーター要素を、ゼオシン耐性を与えたプラスミドに再クローニングして、プラスミドpデルタM-GAL4-Luc-Zeoを得た。このベクターを、F. M. Ausubelらの記載に従ってHEK細胞にトランスフェクションした（Current protocols in molecular biology, Vol. 1-3, John Wiley & Sons, Inc., 1995）。そして、ゼオシン含有培地（0.5 mg/ml）を使用して、ルシフェラーゼ遺伝子の非常に低い基底発現を示す、適切な安定細胞クローンを選択した。

30

【0196】

第2の段階では、PPARアルファ融合蛋白（GR-GAL4-ヒトPPARアルファ-LBD）を、前述の安定な細胞クローンに導入した。この目的のために、先ずグルコルチコイド受容体（登録番号#P04150）のN末端76アミノ酸をコードするcDN

40

50

Aを、酵母転写因子GAL4（登録番号#P04386）の1から147のアミノ酸をコードするcDNA部分に連結した。ヒトPPARアルファ受容体のリガンド結合領域（アミノ酸S167-Y468；登録番号#S74349）のcDNAを、このGR-GAL4構築物の3'末端にクローニングした。この方法で調製した融合構築物（GR-GAL4-ヒトPPARアルファ-LBD）を、サイトメガロウイルスプロモータによる構成的発現を可能にするために、プラスミドpCDNA3（Invitrogen）に再クローニングした。このプラスミドを制限エンドヌクレアーゼで線状にし、前記のルシフェラーゼレポーター要素を含む細胞クローニングに安定的にトランスフェクションした。ルシフェラーゼレポーター要素を含み、PPARアルファ融合蛋白（GR-GAL4-ヒトPPARアルファ-LBD）を構成的に発現する最終的なPPARアルファレポーター細胞株を、ゼオシン（0.5mg/ml）とG418（0.5mg/ml）を用いた選択によって単離した。
10

【0197】

アッセイ手順

PPARアルファ作動薬の活性を、以下に示す3日間分析によって測定した。

1日目

PPARアルファレポーター細胞株を、以下の添加物類を混合したD MEM (#41965-039、Invitrogen)において、80%のコンフルエンスまで培養した：10%のCS-FCS（ウシ胎児血清；#SH-30068.03、Hyclone）、0.5mg/mlゼオシン（#R250-01、Invitrogen）、0.5mg/mlG418（#10136-027、Invitrogen）、1%ペニシリン-ストレプトマイシン溶液（#15140-122、Invitrogen）及び2mMのL-グルタミン（#25030-024、Invitrogen）であった。5%炭酸ガス存在下、37°の条件で、細胞培養インキュベーター中に標準細胞培養ビン（#353612、Becton Dickinson）にて培養を行った。80%コンフルエントの細胞を、15mlのPBS（#14190-094、Invitrogen）で一回洗浄し、37°で2分間、3mlのトリプシン溶液（#25300-054、Invitrogen）で処理し、5mlの前記D MEMに溶解し、細胞計数装置で計数した。500,000細胞数/mlに希釈後、透明のプラスチック基板（#3610、Corning Costar）を有する96穴マイクロタイタープレートの各ウェルに35,000細胞を播種した。そのプレートを37°、5%炭酸ガス下で24時間細胞培養インキュベーターでインキュベートした。
20

2日目

テストしようとするPPARアルファ作動薬を、10mMの濃度でDMSOに溶解した。この保存液を、5%のCS-FCS（#SH-30068.03、Hyclone）、2mMのL-グルタミン（#25030-024、Invitrogen）及び前記の抗生物質（ゼオシン、G418、ペニシリン及びストレプトマイシン）を混合したD MEM (#41965-039、Invitrogen)中に希釈した。

試験物質は10μMから100pMの範囲の11の異なった濃度でテストした。より強力な化合物は1μMから10pM、又は100nMから1pMの濃度範囲でテストした。

1日目に播種したPPARアルファレポーター細胞株の培地は吸引によって完全に取り除き、培地中に希釈された試験物質を直ちに細胞に加えた。物質の希釈と添加は、ロボット（Beckman FX）で行った。培地に希釈された試験物質の最終体重は、96穴マイクロタイタープレートのウェル当たり100μlである。アッセイにおけるDMSO濃度は、溶媒の細胞毒性の影響を回避するために0.1%v/vよりも少ない量とした。
40

それぞれ個々のプレートにおいてアッセイが機能しているのを実証するために、それぞれのプレートを、11の異なった濃度に同様希釈した標準PPARアルファ作動薬で満たした。アッセイプレートは、インキュベーター中、37°、5%炭酸ガス下で24時間インキュベートされた。

3日目

試験物質で処理されたPPARアルファレポーター細胞を、インキュベーターから取り出し、培地を吸引除去した。96穴マイクロタイターのそれぞれのウェルに50μlのBr

10

20

30

40

50

ight Glo試薬(Promega製)をピペッティングして細胞を溶解した。暗所で10分間、室温にてインキュベーション後、マイクロタイタープレートを照度計(Wallac製のTrilux)で測定した。マイクロタイタープレートにおける1穴当たりの測定時間は1秒間であった。

【0198】

評価

照度計からの生データを、Microsoft社のExcelファイルに転送した。用量-効果プロットとPPAR作動薬のEC₅₀値を、製造会社(IDBS)仕様のXL.Fitプログラムを用いて計算した。

【0199】

このアッセイにおける実施例1から69までの化合物のPPARアルファのEC₅₀値は、10nMから133μMより大の範囲にあった。式Iの本発明の化合物は、PPARアルファ受容体を活性化する。

【0200】

細胞のPPARデルタのアッセイにおけるPPAR作動薬のEC₅₀値の測定原理

ヒトPPARデルタに結合し、それを作動的な様式で活性化する物質の効力は、本明細書でPPARデルタレポーター細胞株と称する、安定にトランスフェクションされたHEK細胞株(HEK=ヒト胎児腎臓)を用いて分析した。PPARアルファの項で記載されたアッセイと同様に、PPARデルタレポーター細胞株も、2つの遺伝要素、ルシフェラーゼレポーター要素(pデルタM-GAL4-Luc-Zeo)とPPARデルタリガンドに依存するルシフェラーゼレポーター要素の発現を仲介する、PPARデルタ融合蛋白(GR-GAL4-ヒトPPARデルタ-LBD)を含有する。安定的で構成的に発現された融合蛋白GR-GAL4-ヒトPPARデルタ-LBDは、PPARデルタレポーター細胞株の細胞核において、GAL4蛋白部分を介して細胞株のゲノムに安定的に融合されたルシフェラーゼレポーター要素のGAL4DNAモチーフの5'上流に結合する。脂肪酸除去ウシ胎児血清(cS-FCS)をその測定に用いる場合、PPARデルタリガンドの不存在下では、ルシフェラーゼレポーター遺伝子はわずかしか発現しない。PPARデルタリガンドは、PPARデルタ融合蛋白に結合し活性化し、それによってルシフェラーゼレポーター遺伝子の発現を刺激する。形成されたルシフェラーゼは、適切な基質を介して化学発光法によって検出し得る。

【0201】

PPARデルタレポーター細胞株の構築

安定なPPARデルタレポーター細胞株の生産は、ルシフェラーゼレポーター要素で安定的にトランスフェクションされた安定なHEK-細胞クローニングに基づいている。この工程は、すでに「PPARアルファレポーター細胞株の構築」の項で述べた。第2工程で、PPARデルタ融合蛋白(GR-GAL4-ヒトPPARデルタ-LBD)を、この細胞株に安定的に導入した。この目的のために、グルココルチコイド受容体(登録番号#P04150)のN末端76アミノ酸をコードするcDNAを、酵母転写因子GAL4(登録番号#P04386)の1から147のアミノ酸をコードするcDNA部分に連結した。ヒトPPARデルタ受容体のリガンド結合領域(アミノ酸S139-Y441;登録番号#L07592)のcDNAを、このGR-GAL4構築物の3'末端にクローニングした。この方法で調製した融合構築物(GR-GAL4-ヒトPPARデルタ-LBD)を、サイトメガロウイルスプロモータによるそこでの構成的発現を可能にするために、プラスミドpCDNA3(Invitrogen)に再クローニングした。このプラスミドを制限エンドヌクレアーゼで線状にし、前記のルシフェラーゼレポーター要素を含む細胞クローニングに安定的にトランスフェクションした。ルシフェラーゼレポーター要素を含み、PPARデルタ融合蛋白(GR-GAL4-ヒトPPARデルタ-LBD)を構成的に発現する得られたPPARデルタレポーター細胞株を、ゼオシン(0.5mg/ml)とG418(0.5mg/ml)を用いた選択によって単離した。

10

20

30

40

50

【0202】

アッセイの手順と評価

PPARデルタ作動薬の活性を、PPARデルタレポーター細胞株及び特異的PPARデルタレポーター作動薬を、標準として用いて試験の有効性の対照としたことを除いて、3日間分析にて、PPARアルファレポーター細胞株すでに記載したのと全く同様の手順で測定した。

【0203】

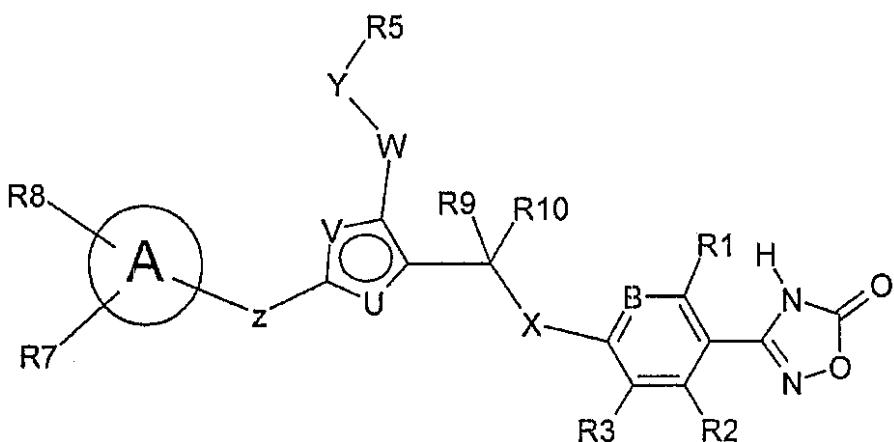
この明細書に記載された実施例1から69のPPAR作動薬について、測定されたPPARデルタのEC₅₀値は0.3nMから10μMより大の範囲であった。本発明の式Iの化合物は、PPARデルタ受容体を活性化する。

10

【0204】

表1に示された実施例は、本発明を例証するものであるが、それに限定されるものではない。

【化9】



20

ここで、

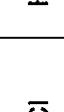
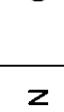
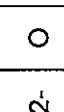
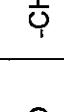
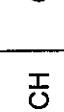
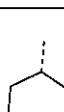
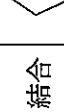
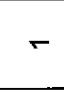
R8及びR10は水素原子であり；

点線は結合点を意味する。

30

【0205】

【表1】

実施例	Z	A	B	X	W	U	V	R1	R2	R3	Y	R5	R6	R7	R9
1	結合		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	結合	H	-	1-CH3	H
2	結合		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	結合	H	-	H	H
3a	結合		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	結合	H	-	4-CF3	H
3b	結合		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	結合	H	-	4-CF3	H
4	結合		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	結合	H	-	4-OMe	H
5	結合		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	結合	H	-	H	H
6	結合		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	結合	H	-	N-SO2CF3	H
7	結合		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	結合	H	-	N-CH2CF3	H

【0206】

【表2】

8	結合		CH	O	-CH2-	S	N	C	H	結合	H	-	N-Ph	H	
9	結合		CH	O	-CH2-	S	N	C	H	O	-CH3	-	4-F	H	
10	結合		CH	O	-CH2-	S	N	C	H	H	O	-CH3	-	H	H
11	結合		CH	O	-CH2-	S	N	C	H	H	O	-CH3	-	H	H
12	結合		CH	O	-CH2-	S	N	C	H	H	O	-CH3	-	4-(4-フロロ フェニル)H	H
13	結合		CH	O	-CH2-	O	N	C	H	H	O	-CH3	-	H	H
14	結合		CH	O	-CH2-	S	N	C	H	H	O	-CH3	-	6-CF3	H
15	結合		CH	O	-CH2-	O	N	C	H	H	O	-CH2CH3	-	H	H
16	結合		CH	O	-CH2-	O	N	C	H	H	O	-CH3	-	H	H
17	結合		CH	O	-CH2-	O	N	C	H	H	O	-CH3	-	H	H

(表1続き)

【0207】

10

20

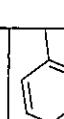
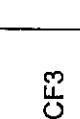
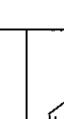
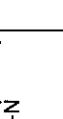
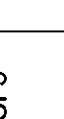
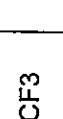
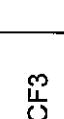
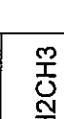
30

40

【表3】

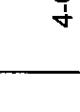
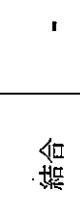
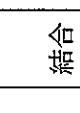
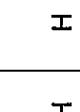
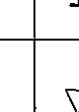
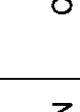
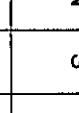
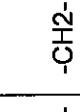
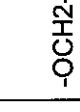
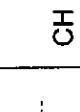
(表1 続き)										
18a	結合		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H
18b	結合		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H
19	結合		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H
20	結合		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H
21	結合		CH	O	bond	O	N	Cl	H	結合
22	結合		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H
23	結合		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	結合
24	結合		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	結合
25	結合		CH	O	-(CH2)3-	S	N	Cl	H	O

【表4】

(表1続き)														
26 結合		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	結合	H	-	6-CF3	-CH2CH3
27 結合		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	結合	H	-	6-CF3	
28 結合		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	結合	H	-	4-CF3	-CF3
29 結合		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	結合	H	-	4-CF3	
30 結合		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	F	H	H	結合	H	-	4-CF3	-CF3
31 結合		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	F	H	H	結合	H	-	6-CF3	-CF3
32 結合		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	H	H	H	結合	H	-	6-CF3	-CF3
33 結合		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	-CF3	H	H	結合	H	-	6-CF3	-CH2CH3

【0209】

【表5】

(表1続き)									
34	結合	 トランス	CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	Cl	H
35	結合		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	Cl	H
36	結合		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	H	
37	結合		N	-OCH2-	-CH2-	S	N	Cl	H
38	結合		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N		H
39	結合		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N		H
40	結合		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	H	H
41	結合		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	Cl	H
42	結合		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	H	
									H 結合
									- 6-CF3
									- 6-CF3
									- CF2-CH3
									- CF2-CH3

【0 2 1 0】

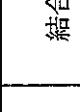
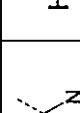
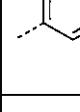
10

20

30

40

【表6】

43	結合		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	H	
44	結合		CH	O	-CH2-	S	N	H	Cl
45	結合		CH	O	-CH2-	S	N	H	Cl
46	結合		CH	O	-CH2-	S	N	H	Cl
47	結合		CH	O	-CH2-	O	N	-OCH3	H
48	結合		CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H
49	結合		CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H
									-CF2-CH3
									-6-CF3
									-
									H
									H
									H
									H
									H
									H

(表1 続き)

【表7】

50	結合 トランス	CH ---	O ---	-CH2-	S N	-OCH3	H	F	結合 H	-	4-CF3	H
51	結合 トランス	CH ---	O ---	-CH2-	S N	-OCH3	H	F	結合 H	-	4-CF3	-CH2CH3
52	結合 トランス	CH ---	O ---	-CH2-	S N	-OCHF2	H	H	結合 H	-	4-CF3	H
53	結合 トランス	CH ---	O ---	-CH2-	S N	-OCHF2	H	H	結合 H	-	4-CF3	-CH2CH3
54	結合 トランス	CH ---	O ---	-CH2-	S N	-OCHF2	H	F	結合 H	-	4-CF3	H
55	結合 トランス	CH ---	O ---	-CH2-	S N	-OCHF2	H	F	結合 H	-	4-CF3	-CH2CH3
56	結合 トランス	CH ---	O ---	-CH2-	S N	-OCH3	H	H	-- N C(F)(F)C(F) C(F)(F)C(F)	4-CF3	H	

(表1 続き)

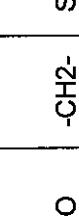
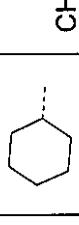
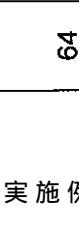
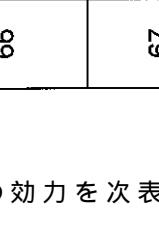
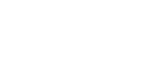
【0 2 1 2】

【表8】

57	結合 トランス		CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	H		4-CF3	-CH2CH3
58	結合 トランス		CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	F		4-CF3	H
59	結合 トランス		CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	F		4-CF3	-CH2CH3
60	結合 トランス		CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	H		4-CF3	H
61	結合 トランス		CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	H		4-CF3	-CH2CH3
62	結合 トランス		CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	F		4-CF3	H
63	結合 トランス		CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	F		4-CF3	-CH2CH3

(表1 続き)

【表9】

64	結合	 トランス	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH2CF3	H	F		4-CF3	-CH2CH3
65	結合	 トランス	CH	O	-CH2-	S	N	F	H	H	結合	H	-4-CF3
66	結合	 トランス	CH	O	-CH2-	S	N	F	H	H	結合	H	-4-CF3
67	結合	 トランス	CH	O	-CH2-	S	N	F	H	H		4-CF3	-CH2CH3
68	結合	 トランス	CH	O	-CH2-	S	N	F	H	H		4-CF3	-CH2CH3
69	結合	トランス	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH2CF3	H	H	結合	H	-4-CF3

(表1 続き)

【0214】

記載された実施例の物質のいくつかの効力を次表に示す。

10

20

30

40

50

【表10】

実施例	PPA アルファ EC50 (μM)	PPAR デルタ EC50 (μM)
5	1.26	0.23
10	0.53	0.07
11	1.25	0.13
12	0.80	0.01
18a	2.5	0.04
25	0.075	0.0003
31	>33	0.014
37	>33	0.059
39	5.44	0.086
46	4.33	7.39
51	0.335	0.007
61	>33	0.007
62	>33	0.052
66	0.304	0.011
68	>33	0.130

10

20

30

40

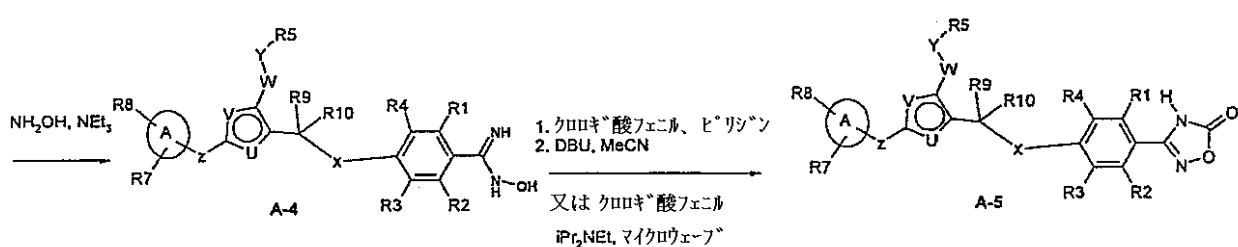
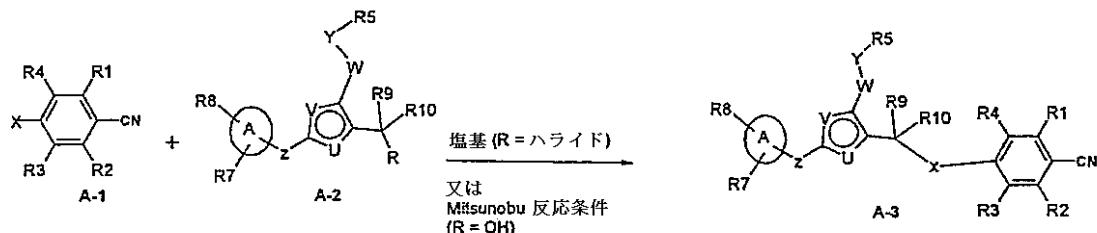
【0215】

方法

本発明に従う一般式Iの化合物は、以下の反応スキームで概説するようにして得ることができる。

方法A

【化10】



【0216】

Xが-OH又は-SHであり、そしてR1、R2、R3及びR4が定義した通りである一般式A-1の化合物は、R=ハライドであり、そしてU、V、W、Y、Z、A、R5、R6、R7、R8、R9及びR10が定義した通りである一般式A-2のハライドと、炭酸セシウム又は水素化ナトリウムの様な塩基の存在下、ジメチルホルムアミドの様な溶媒中で反応させるか、又はR=OHであり、そしてU、V、W、Y、Z、A、R5、R6、R7、R8及びRが定義した通りである一般式A-2のアルコールと、Mitsunobu反応条件下（例えば、トリフェニルホスフィン、アゾジカルボン酸ジエチル）において、ジクロロメタン又はテトラヒドロフランの様な溶媒中で反応させて、一般式A-3の化合物を得る。一般式A-3の化合物においてX=Sの場合、硫黄原子は、当分野で公知の方法により、例えば、ジクロロメタンの様な非極性の溶媒中、メタ-クロロ過安息香酸の様な酸化剤を用いて酸化することができる（X=SO又はX=SO₂）。一般式A-3の化合物を、ヒドロキシリルアミン塩酸塩と、トリエチルアミンの様な塩基の存在下、テトラヒドロフラン及びメタノールの様な溶媒中で反応させ、一般式A-4の化合物を得る。この反応は、マイクロウェーブ照射下で反応混合物を加熱することにより促進することができる。一般式A-4のこの化合物を、ピリジン又はジイソプロピルエチルアミンの様な塩基の存在下、クロロギ酸フェニルと反応させ、次いで反応混合物をマイクロウェーブ照射で加熱することにより環化させるか、又は代わりに得られた中間体を単離し、そしてそれを1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンの様な塩基と、アセトニトリルの様な溶媒中で処理することにより、一般式A-5の生成物に転換させる。

実施例1～24、65～68は、方法Aに従って得られた。

他の化合物も本方法に従って、又は公知の方法により得ることができる。

【0217】

方法B

この方法を用いて、RがOHであり、R9及びR10がHであり、VがNであり、そしてA、W、Y、Z、R5、R6、R7及びR8が上記で定義された通りである方法Aの一般式A-2、R9及びR10がHであり、VがNであり、そしてA、W、Y、Z、R5、R6、R7及びR8が上記で定義した通りである方法Dの一般式D-2、そしてR9及びR10がHであり、VがNであり、そしてA、W、Y、Z、R5、R6、R7及びR8が上記で定義した通りである方法Eの一般式E-2に対応するビルディングブロックB-5、並びにRがC1であり、R9及びR10がHであり、VがNであり、そしてA、W、Y、Z、R5、R6、R7及びR8が上記で定義した通りである方法Aの一般式A-2に対応するビルディングブロックB-6を合成する。

10

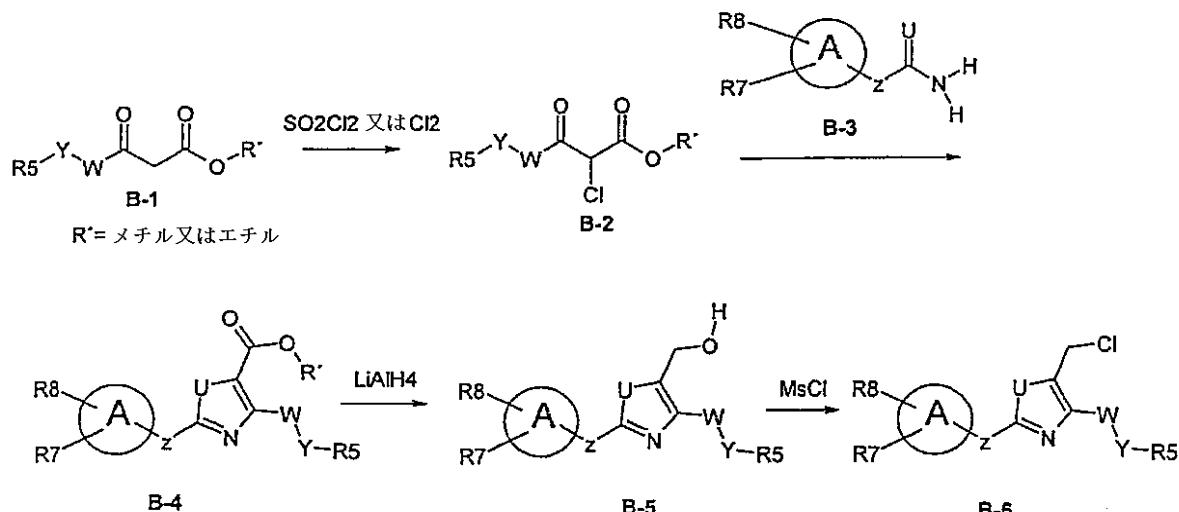
20

30

40

50

【化11】



【0218】

W、Y及びR5が上記で定義された通りである一般式B-1の3-オキソ酪酸メチル又はエチルエステルを、スルフリルクロリド又は塩素と反応させて、一般式B-2の塩素置換化合物とする。一般式B-2のこの化合物を、A、Z、U、R7及びR8が定義された通りである一般式B-3のアミド又はチオアミドと反応させて、一般式B-4のオキサゾール又はチアゾールエステルを得る。一般式B-4のエステルを、還元剤、例えはリチウムアルミニウムヒドリドを用いて還元し、一般式B-5のアルコールとする。一般式B-5のアルコールを、トリエチルアミンの様な塩基の存在下、ジクロロメタンの様な溶媒中で反応させ、メタヌスルホニルクロリドと一般式B-6のビルディングブロックを得る。

他の化合物も本方法に従って、又は公知の方法により得ることができる。

【0219】

方法C

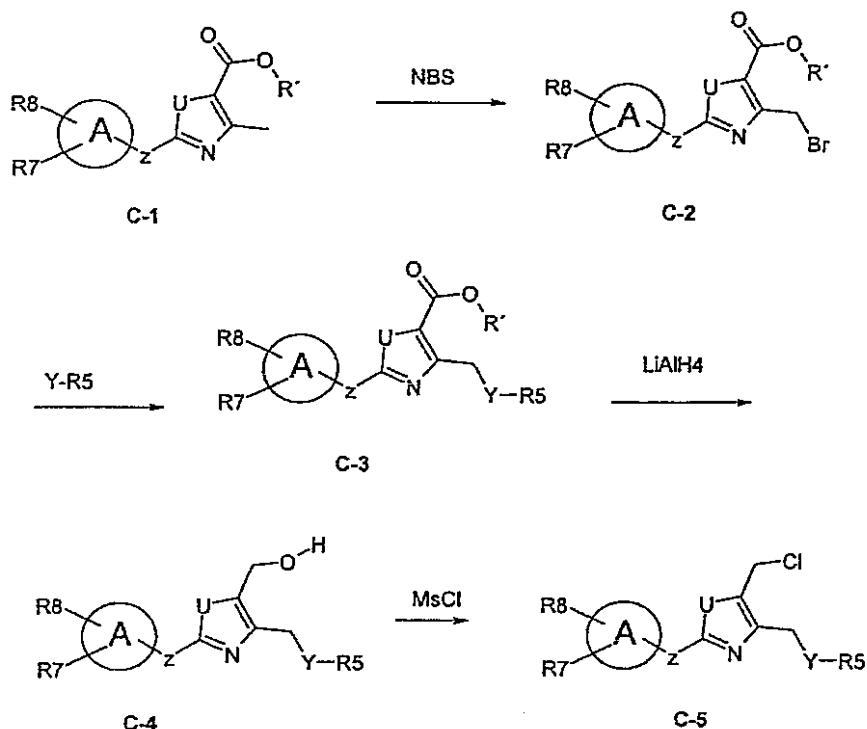
この方法を用いて、RがOHであり、VがNであり、WがCH₂であり、R9及びR10がHであり、Zが結合、(C₂-C₆)アルキル、-CH=CH-、-C(C-)であり、そしてA、Y、R6、R7及びR8が定義した通りである方法Aの一般式A-2に対応するビルディングブロックC-4、並びにRがClであり、VがNであり、WがCH₂であり、R9及びR10がHであり、Zが結合、(C₂-C₆)アルキル、-CH=CH-、-C(C-)であり、そしてA、Y、R6、R7及びR8が定義された通りである方法Aの一般式A-2に対応するビルディングブロックC-5を合成する。

20

20

30

【化12】



【0220】

一般式C-1のオキサゾール又はチアゾールエステル（Zが結合、（C₂-C₆）アルキル、-CH=CH-又は-C（C-であり、WがCH₂であり、VがNであり、Yが結合であり、R5がHであり、そしてU、A、R7及びR8が定義された通りである方法Bの一般式B-4に対応する）を、テトラクロロメタンの還流下、AIBNの様なラジカル開始剤の存在下で、N-プロモスクシンイミドを用いた処理によりプロム化して、一般式C-2のプロム化生成物を得る。Zが（C₂-C₆）アルキルの場合、又はZが結合であり、環Aが脂肪族炭素環又は脂肪族ヘテロ環であって、ここでR7及びR8は同一炭素原子に結合せず、そしてオキサゾール又はチアゾール部分に直接結合する環Aの原子は炭素原子であり、そして水素原子を有する場合、オキサゾール又はチアゾール部分に直接結合する炭素原子は、同様にプロム化される。一般式C-2のプロム化生成物を、YがOH、又はYがNH（R6）である求核剤Y-R5と、テトラヒドロフランの様な極性溶媒中、DBUの様な塩基の存在で反応させて、一般式C-3の化合物を得る。一般式C-2の化合物のオキサゾール環又はチアゾール環に直接結合した炭素原子が同様にプロム化される場合、これは、この反応条件下で脱離して二重結合を生成する。この二重結合は、パラジウム触媒の存在下、エタノール又はメタノールの様な極性溶媒中で、水素を用いて水素化することができる。

【0221】

一般式C-3のエステルを、還元剤、例えばリチウムアルミニウムヒドリドで還元して、一般式C-4のアルコールとする。一般式C-4のアルコールを、メタンスルホニルクロリドと、トリエチルアミンの様な塩基の存在下で、ジクロロメタンの様な溶媒中で反応させ、一般式C-5のビルディングブロックを得る。

他の化合物も本方法に従って、又は公知の方法により得ることができる。

【0222】

方法D

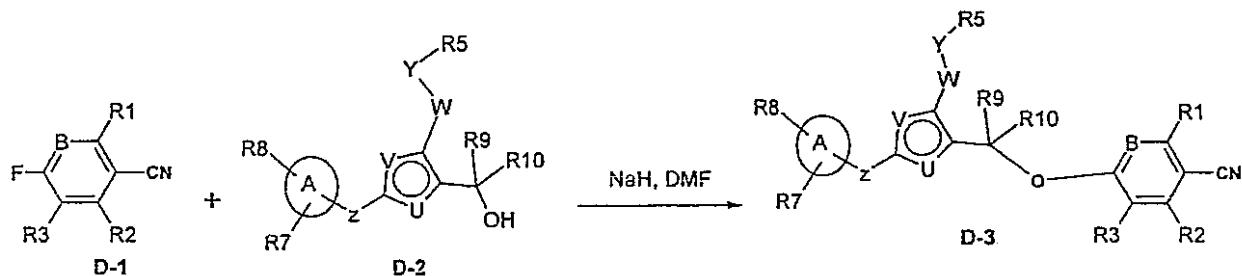
10

20

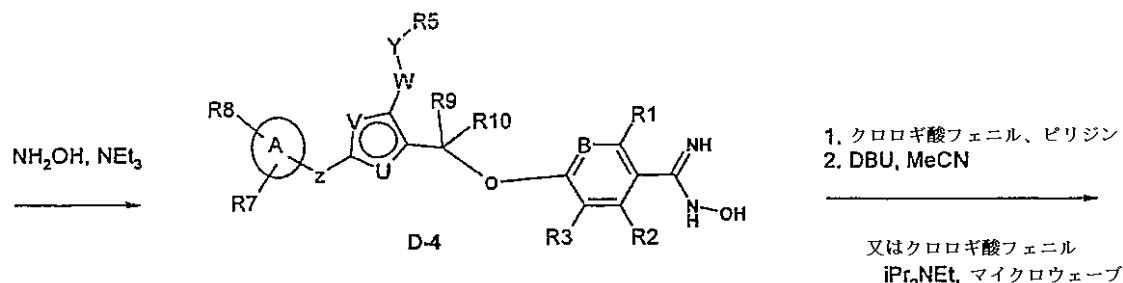
30

40

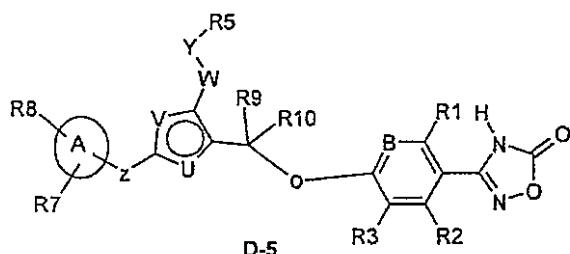
【化13】



10



20



【0223】

R5、R7、R8、R9、R10、A、U、V、W、Y及びZが上記で定義した通りである一般式D-2の化合物を、B、R1、R2、R3及びR4が上記で定義した通りである一般式D-1のフルオロ-ニトリルと、水素化ナトリウムの様な塩基の存在下、ジメチルホルムアミドの様な溶媒中で反応させ、一般式D-3の化合物を得る。方法Aにおいて記載した通りに、化合物D-3を、トリエチルアミンの様な塩基の存在下、テトラヒドロフラン及びメタノールの様な溶媒中、ヒドロキシリルアミン塩酸塩で処理することによって、一般式D-4の化合物を得る。この反応は、反応混合物をマイクロウェーブ照射下で加熱することにより、促進することができる。化合物D-4を、ピリジン又はジイソプロピルエチルアミンの存在下、クロロギ酸フェニルと反応させ、次いで反応混合物をマイクロウェーブ照射下で加熱することにより環化させるか、又は代わりに、得られた中間体を単離し、そしてそれを1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンの様な塩基を用いて、アセトニトリルの様な溶媒中で処理することにより、一般式B-5の生成物に転換させる。

30

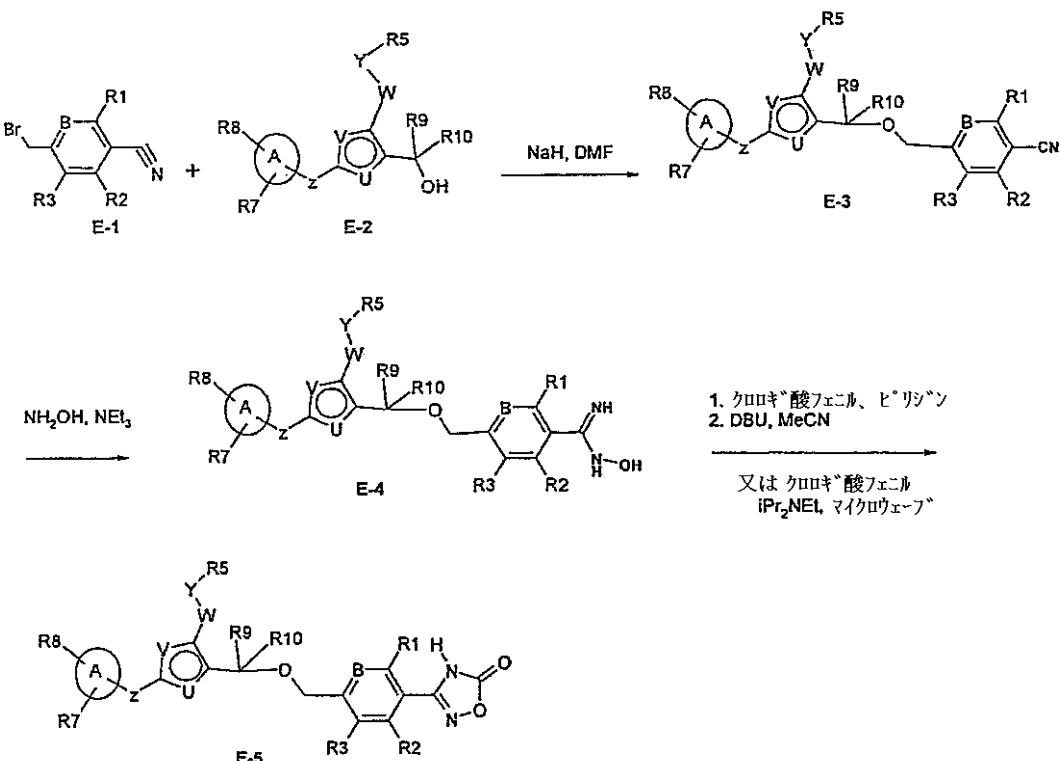
実施例25～29、47～64は、方法Dに従って得られた。

40

【0224】

方法E

【化14】



【0225】

R5、R7、R8、R9、R10、A、U、V、W、Y及びZが上記で定義された通りである一般式E-2の化合物を、B、R1、R2、R3及びR4が上記で定義した通りである一般式E-1のベンジルブロミドと、水素化ナトリムの様な塩基の存在下、ジメチルホルムアミドの様な溶媒中で反応させ、一般式E-3の化合物を得る。方法Aにおいて記載した通り、化合物E-3を、トリエチルアミンの様な塩基の存在下、テトラヒドロフラン及びメタノールの様な溶媒中において、ヒドロキシルアミン塩酸塩で処理することによって、一般式E-4の化合物を得る。この反応は、反応混合物をマイクロウェーブ照射下で加熱することにより、促進することができる。化合物E-4を、ピリジン又はジイソプロピルエチルアミンの様な塩基の存在下で、クロロギ酸フェニルと反応させ、次いで反応混合物をマイクロウェーブ照射下で加熱することにより環化せしめ、又は代わりに、得られた中間体を単離し、そしてアセトニトリルの様な溶媒中、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンの様な塩基で処理することにより、一般式E-5の生成物に転換させる。

実施例30～43は、方法Eに従って得られた。

【0226】

方法F

この方法を使用して、RがOHであり、R10がHであり、VがNであり、A、W、Y、Z、R5、R6、R7、R8及びR9が上記で定義した通りである方法Aの一般式A-2、R10がHであり、VがNであり、そしてA、W、Y、Z、R5、R6、R7、R8及びR9が上記で定義した通りである方法Dの一般式D-2、そして、R10がHであり、VがNであり、そしてA、W、Y、Z、R5、R6、R7、R8及びR9が上記で定義した通りである方法Eの一般式E-2に対応する、ビルディングブロックF-3を合成する。

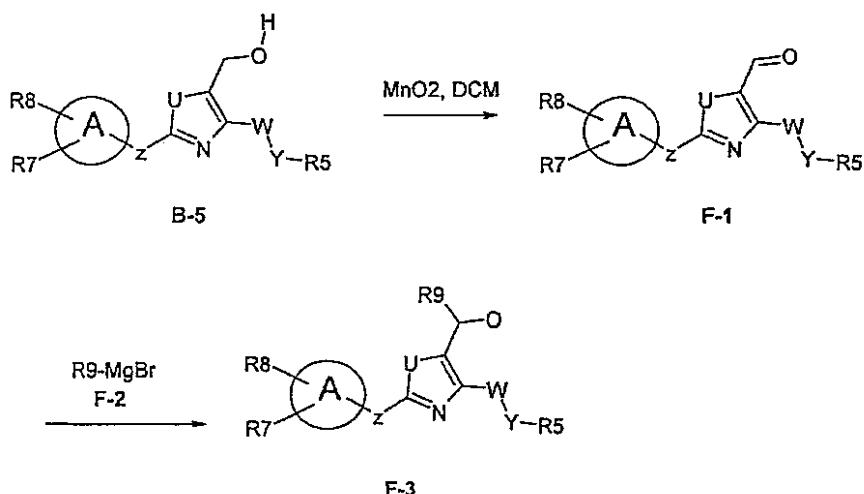
10

20

30

40

【化15】



【0227】

一般式B-5の化合物（方法Bから誘導される）を、ジクロロメタンの様な非極性溶媒中、二酸化マンガンの様な酸化剤で処理して、W、Y、U、Z、A、R5、R7及びR8が定義した通りである一般式F-1のアルデヒドを得る。一般式F-1のアルデヒドを、R9が定義した通りである一般式F-2のGrignard試薬と反応させて、一般式F-3の第二級アルコールを得る。

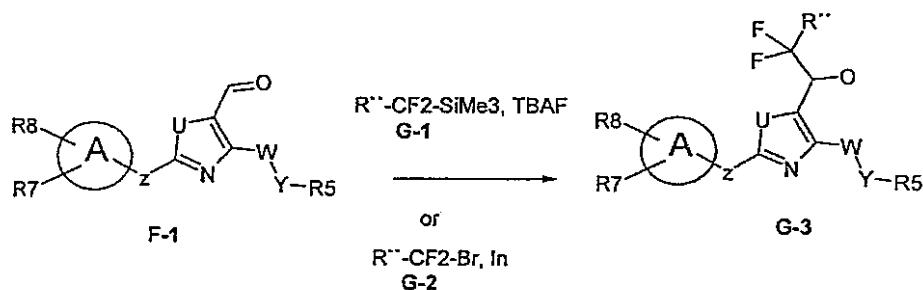
他の化合物も本方法に従って、又は公知の方法により得ることができる。

【0228】

方法G

この方法を用いて、RがOHであり、R9が-CF₂R"であり、R10がHであり、VがNであり、そしてA、W、Y、Z、R5、R6、R7及びR8が上記で定義した通りである方法Aの一般式A-2、R9が-CF₂R"であり、R10がHであり、VがNであり、そしてA、W、Y、Z、R5、R6、R7及びR8が上記で定義した通りである方法Dの一般式D-2、並びにR9が-CF₂R"であり、R10がHであり、VがNであり、そしてA、W、Y、Z、R5、R6、R7及びR8が上記で定義した通りである方法Eの一般式E-2に対応する、ビルディングブロックG-3を合成する。

【化16】



【0229】

一般式F-1の化合物（方法Fから誘導される）を、テトラヒドロフランの様な溶媒中、触媒量のKF又はテトラブチルアンモニウムフルオリドの様なフルオリドイオン源と共に、一般式G-1のジフルオロトリメチルシリル試薬で処理するか、又は代わりに、インジウムの存在下、テトラヒドロフランの様な極性溶媒中で、一般式G-2のプロモジフルオロメチル試薬で超音波浴中で処理して、一般式G-3の第二級アルコールを得る。

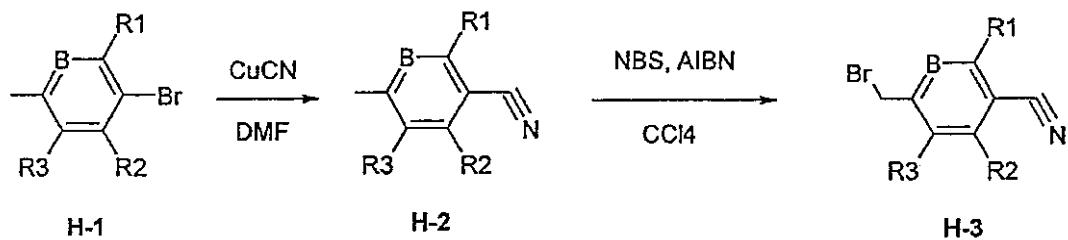
他の化合物も本方法に従って、又は公知の方法により得ることができる。

【0230】

方法H

この方法を用いて、方法 E の一般式 E - 1 の化合物に対応するビルディングブロック H - 3 を合成する。

【化 1 7】



10

B、R1、R2、R3 及び R4 が上記で定義された通りである、一般式 H - 1 の 1 - ブロモ - 4 - メチル - ベンゼンを、ジメチルホルムアミドの様な極性溶媒中、シアノ化銅と高温下で反応させ、一般式 H - 2 の 4 - メチル - ベンゾニトリルを得る。一般式 H - 2 の 4 - メチル - ベンゾニトリルを、N - ブロモスクシンイミドと、テトラクロロメタンの還流下、AIBN の様なラジカル開始剤の存在下で処理してブロム化し、一般式 H - 3 の 4 - ブロモメチル - ベンゾニトリルを得る。

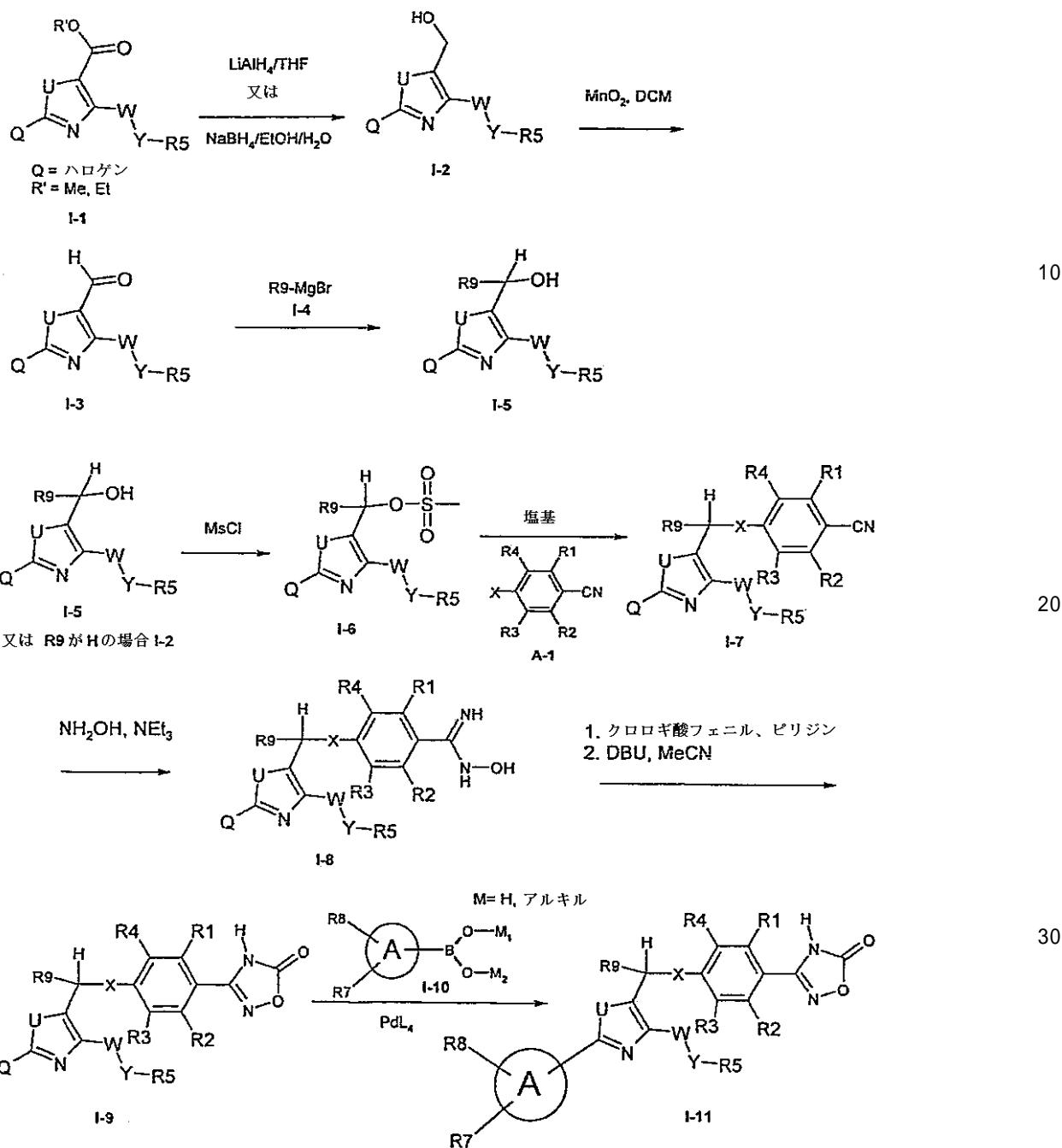
【0231】

方法 I

この方法を用いて、方法 E の一般式 I - 7 の化合物を合成する。

20

【化18】



【0232】

Qがハロゲンであり、R'がCH₃又はCH₂CH₃であり、そしてU、W、Y、R5が上記で定義した通りである式I-1の化合物を、THFの様な溶媒中で、例えばLiAlH₄のような還元剤を用いて、又はエタノール／水の様な溶媒中でNaBH₄を用いて、I-2に転換させる。一般式I-2のアルコールを、ジクロロメタンの様な非極性溶媒中、二酸化マンガンの様な酸化剤で処理することにより、一般式I-3のアルデヒドに酸化することができる。一般式I-3のアルデヒドを、XがCl又はBrであり、そしてR9が上記で定義した通りである(Hは除く)一般式I-4のGrignard試薬と反応させ、一般式I-5の第二級アルコールを得る。ビルディングブロックI-5(又はR9がHの場合、I-2)を、トリエチルアミンの様な塩基の存在下、ジクロロメタンの様な溶媒中で、メタンスルホニルクロリドと反応させ、一般式I-6のビルディングブロックを得る。Xが-OH又は-SHであり、そしてR1、R2、R3及びR4が定義した通りである一般式A-1の化合物を、炭酸セシウム又は水素化ナトリウムのような塩基の存在下、ジメチル

ホルムアミドの様な溶媒中、一般式 I - 6 の化合物と反応させ、一般式 I - 7 の化合物を得る。一般式 I - 7 の化合物において、X が S の場合、硫黄原子は、当分野で公知の方法により、例えば、メタ - クロロ過安息香酸の様な酸化剤を用いて、ジクロロメタンの様な非極性溶媒中で酸化することができる (X = SO 又は X = SO₂)。一般式 I - 7 の化合物を、トリエチルアミンの様な塩基の存在下、テトラヒドロフラン及びメタノールの様な溶媒中で、ヒドロキシリルアミン塩酸塩と反応させて、一般式 I - 8 の化合物を得る。一般式 I - 8 の化合物を、ピリジンの様な塩基の存在下で、クロロギ酸フェニルと反応させ、そしてこの中間体を、アセトニトリルの様な溶媒中、1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エンの様な塩基で処理することにより、一般式 I - 9 の生成物に転換させる。一般式 I - 9 の化合物を、M 1 及び M 2 が独立に水素又はアルキル (アルキルの場合、M 1 / M 2 は環系を形成することができる) であり、そして A、R 7 及び R 8 が上記で定義した通りである一般式 I - 10 のボロン酸、又はボロン酸エステルと、触媒量のパラジウムの様な遷移金属及び例えばトリフェニルホスフィンの様なリガンドを用い、例えば Cs₂CO₃ の様な塩基の存在下、例えば DMF / 水の様な溶媒中で反応させることにより、一般式 I - 11 の化合物に転換させる。

10

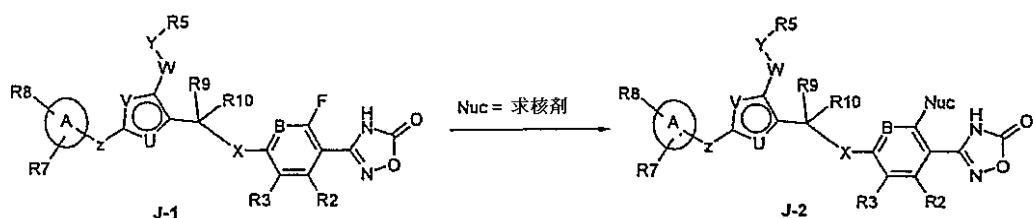
化合物 44 ~ 46 は、この方法 I に従って得られた。

20

【0233】

方法 J

【化19】



R 1 が F であり、そして B、R 2、R 3、R 5、R 7、R 8、U、V、X、W、Y 及び Z が上記で定義した通りである一般式 J - 1 を、カリウム *t* *e* *r* *t* - プトキシドの様な塩基の存在下、ナトリウムメチラートの様な求核剤又はアルコールと、マイクロウェーブの照射下で反応させ、一般式 J - 2 の化合物を得る。

30

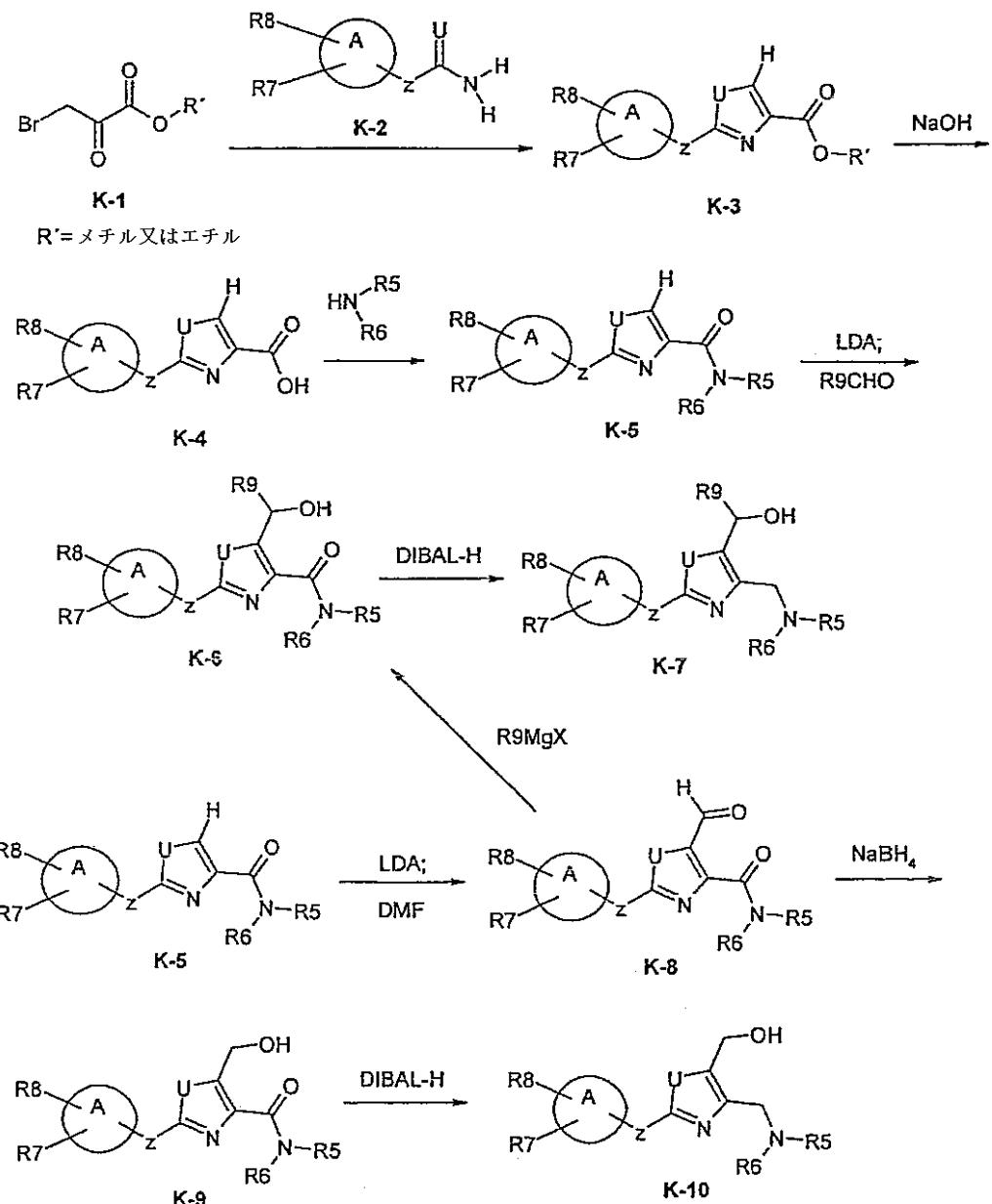
実施例 69 は、方法 J に従って得られた。

【0234】

方法 K

この方法を用いて、R が OH である方法 A の一般式 A - 2、方法 D の一般式 D - 2、並びに Y が N であり、W が CH₂ が C (O) であり、R 10 が H であり、そして A、Z、U、R 5、R 7 及び R 8 が上記で定義した通りであり、R 9 が H 又は上記で定義した別の置換基である方法 E の一般式 E - 2 に対応するビルディングブロック K - 6、K - 7、K - 9 及び K - 10 を合成する。

【化20】



【0235】

一般式K-1のプロモピルビン酸メチル又はエチルを、A、Z、U、R7及びR8が上記で定義した通りである一般式K-2のアミド又はチオアミドと反応させて、一般式K-3のオキサゾール又はチアゾールを得る。一般式K-3のエステルを、例えば水酸化ナトリウムで一般式K-4のカルボン酸にケン化し、次いでR5及びR6が上記で定義した通りである一般式R5R6NHのアミンと、当業者に公知の反応条件下で反応させて、一般式K-5のアミドを得る。代わりに、一般式K-5のアミドは、一般式K-3のエステルから、還流トルエン中トリメチルアルミニウムの存在下で、一般式R5R6NHのアミンで処理することにより直接得ることができる。一般式K-5の化合物を、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)の様な強塩基と反応させ、次いでR9が上記で定義した通りである一般式R9CHOのアルデヒドにより、一般式K-6の第二級アルコールを得る。代わりに、一般式K-5の化合物を、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)の様な強塩基と反応させ、次いでジメチルホルムアルデヒド(DMF)と反応させることにより、一般式K-8のアルデヒドを得るが、この化合物はXがCl又はBrであり、R9が上記で定義した通りである一般式R9MgXのGrignard試薬で処理することにより、一般式K-6の第二級アルコールに誘導されるものである。一般式K-6のアミドを、ジイソブチル

アルミニウムヒドリド (DIBAL-H) の様な還元剤を用いて、一般式 K - 7 のアミンに還元する。

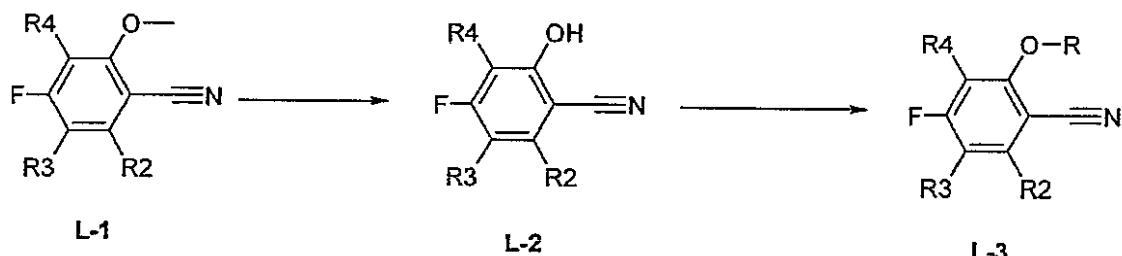
一般式 K - 8 のアルデヒドは、ナトリウムボロヒドリドの様な穏やかな還元剤を用いて、一般式 K - 9 の第一級アルコールに還元することができる。次いで、一般式 K - 9 のアミドを、ジイソブチルアルミニウムヒドリド (DIBAL-H) の様なより強い還元剤を用いて還元し、一般式 K - 10 のアミンとする。

【0236】

方法 L

この方法を用いて、B が C (R4) であり、R1 が OR であり、R が (C₁ - C₄) アルキル又は (C₀ - C₂) アルキレン - (C₃ - C₆) シクロアルキルであり、ここで、アルキル及びアルキレンは無置換又は F により一、二若しくは三置換され、そして R2、R3 及び R4 は上記で定義した通りである方法 B の一般式 B - 2 に対応する、ビルディングブロック L - 3 を合成する。10

【化21】



R2、R3 及び R4 が上記で定義した通りの一般式 L - 1 のアリールメチルエーテルを、還流ジクロロメタン中、三塩化アルミニウムで処理することにより脱メチル化させて、一般式 L - 2 のフェノールを得る。一般式 L - 2 のフェノールは、X がハライド又はスルホナートの様な脱離基である求電子剤 RX と、ジメチルホルムアミドの様な極性溶媒中、炭酸カリウムの様な塩基の存在下で反応させて、一般式 L - 3 の化合物を得る。クロロジフルオロ酢酸メチルを求電子剤として使用し、そして反応混合物をジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドの様な溶媒中 60 ~ 120 ℃ に加熱した場合、R が CHF₂ である一般式 L - 3 の化合物が得られる。20

他の化合物も本方法に従って、又は公知の方法により得ることができる。

【0237】

略号のリスト

【表11】

A c	アセチル
A I B N	2, 2' - アゾビス (2-メチルプロピオニトリル)
B n	ベンジル
i B u	イソブチル
t B u	t e r t - ブチル
B u L i	n - ブチルリチウム
B z	ベンゾイル
C y	シクロヘキシリ
D B U	1, 8 - ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ - 7 - エン
D C I	直接化学イオン化 (MS)
D C M	ジクロロメタン
D M A P	N, N - デジメチルアミノピリジン
D M F	N, N - デジメチルホルムアミド
D M S O	ジメチルスルホキシド
E E	酢酸エチル
e q	当量
E S I	エレクトロスプレイメイオノン化 (MS)
F G	脱離基
H a l	ハロゲン
H P L C	高速液体クロマトグラフィー
L C - M S	質量分析を結合した液体クロマトグラフィー
M e	メチル
M S	質量分析
M s C l	メタンスルホニルクロリド
N B S	N - ブロモスクシンイミド
N M R	核磁気共鳴
p	パラ
P d / C	炭素上のパラジウム
i P r	イソプロピル
n P r	n - プロピル
R f	保持因子 (TLC)
t e r t	第三級
T B A F	テトラブチルアンモニウムフルオリド
T F A	トリフルオロ酢酸
T L C	薄層クロマトグラフィー

10

20

30

40

【0238】

式Iの更なる化合物を、本方法に従って又は公知の方法により製造することができる。

【0239】

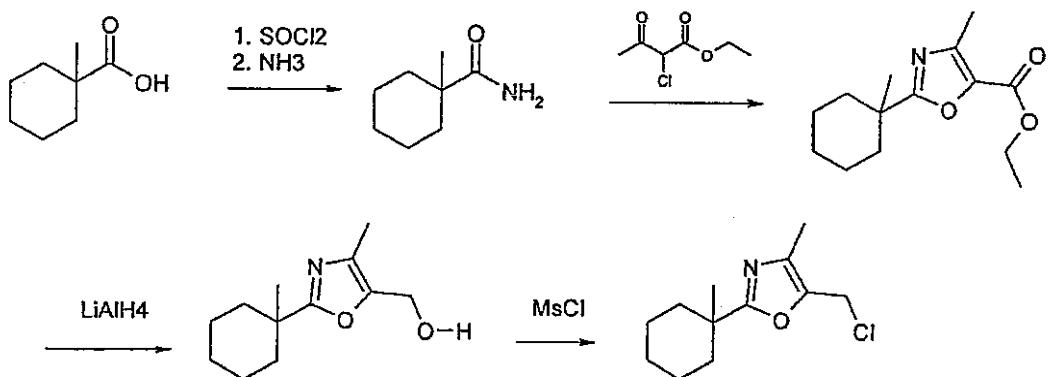
上に記載した実施例を製造するための実験的手順を、以下に記載する。

【0240】

方法Bに従ったビルディングブロックの合成

5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシリ) - オキサゾール

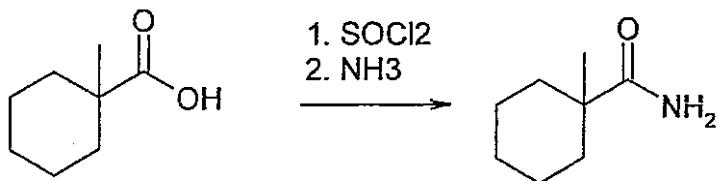
【化22】



【0241】

1 - メチル - シクロヘキサンカルボン酸アミド

【化23】



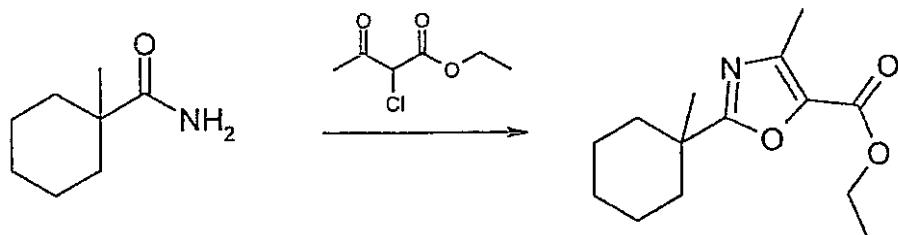
1 - メチル - シクロヘキサンカルボン酸 (25.0 g) を、チオニルクロリド (200 ml) 中で 3 時間還流した。冷却した反応混合物を減圧下で蒸発させた。残留物をテトラヒドロフラン (200 ml) 中に溶解させ、そして氷で冷却した 33% アンモニア水溶液 (300 ml) に滴下しながら加えた。添加を終えた後、混合物を減圧下で蒸発させ、残留物を水 (200 ml) に溶解し、酢酸エチル 200 ml ずつで、5 回抽出した。合せた有機層を MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、1 - メチル - シクロヘキサンカルボン酸アミド (25.0 g) を油状物質として得た。

C₈H₁₅NO (141.21) , MS (ESI) : 142.2 (M + H⁺) 。

【0242】

4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル

【化24】



1 - メチル - シクロヘキサンカルボン酸アミド (25.0 g) を、エタノール (40 ml) 中で懸濁させ、そして 50℃ に加温した。この温度で、2 - クロロアセト酢酸エチル (29.0 ml) を加え、反応混合物を還流下で終夜加熱した。冷却した反応混合物を減圧下で蒸発させ、得られた残留物をクロマトグラフィーで、石油エーテル / 酢酸エチル = 4 / 1 を溶離液として用いて精製し、4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル (21.0 g) を油状物質として得た。この物質は、放置することにより固化した。

C₁₄H₂₁NO₃ (251.33) , MS (ESI) : 252.2 (M + H⁺) 。

【0243】

[4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - メタノール

【化25】



10

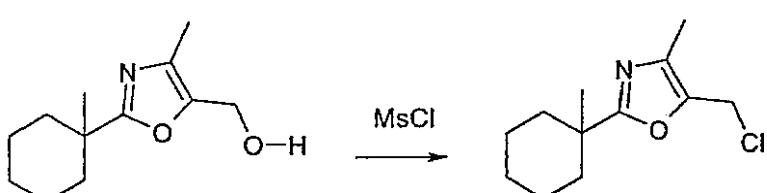
リチウムアルミニウムヒドリド (0.30 g) を無水のテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解した。テトラヒドロフラン (20 ml) に溶解した、4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル (2.0 g) を加えた。反応混合物を室温で1時間かけて攪拌し、次いで酢酸エチル (50 ml) 及び飽和の塩化アンモニウム溶液 (50 ml) を、氷冷混合物に加えた。反応混合物を60 ml ずつの酢酸エチルで5回抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、[4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - メタノール (1.54 g) を油状物質として得た。

C₁₂H₁₉NO₂ (209.29), MS (ESI) : 210.2 (M + H⁺)。

20

5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾール

【化26】



30

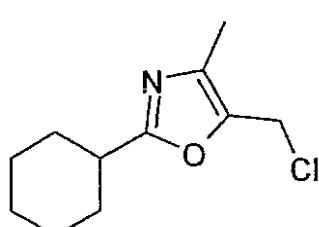
[4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - メタノール (1.54 g) を、ジクロロメタン (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.53 ml) 及びメタンスルホニルクロリド (0.68 ml) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。次いで、ジクロロメタン (40 ml) を加え、そして反応混合物を水 (50 ml) 及びブライン (50 ml) で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。これにより、5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾール (1.68 g) を油状物質として得た。

C₁₂H₁₈ClNO (227.74), MS (ESI) : 228.2 (M + H⁺), R_f (n - ヘプタン / 酢酸エチル = 1 / 1) = 0.73。

40

5 - クロロメチル - 2 - シクロヘキシル - 4 - メチル - オキサゾール

【化27】



5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾール の項で記載した方法に従い、5 - クロロメチル - 2 - シクロヘキシル - 4 - メチル - オキサゾールを、市販のシクロヘキサンカルボキサミド及び2 - クロロアセト酢酸エチルから

50

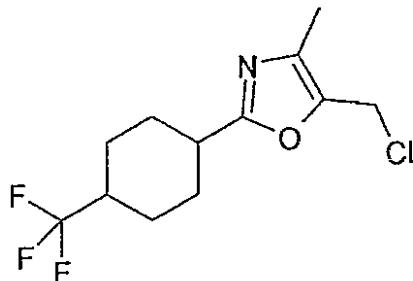
得た。

C₁₁H₁₆C₁N₁O₁ (213.71), MS (ESI) : 214.1 (M + H⁺) ,
R_f (n - ヘプタン / 酢酸エチル = 1 / 1) = 0.64。

【0246】

5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (シス / テランス - 1, 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾール

【化28】



10

5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾールの項で記載した方法に従い、シス及びテランスの 5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾールの混合物を、市販のシス / テランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサンカルボン酸及び 2 - クロロアセト酢酸エチルから得た。

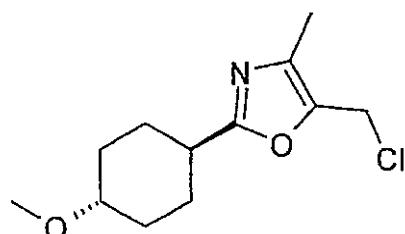
20

C₁₂H₁₅C₁F₃N₁O₁ (281.71), MS (ESI) : 282.1 (M + H⁺) , R_f (n - ヘプタン / 酢酸エチル = 1 / 1) = 0.64。

【0247】

5 - クロロメチル - 2 - (テランス - 1, 4 - メトキシ - シクロヘキシル) - 4 - メチル - オキサゾール

【化29】



30

5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾールの項で記載した方法に従い、5 - クロロメチル - 2 - (テランス - 1, 4 - メトキシ - シクロヘキシル) - 4 - メチル - オキサゾールを、市販の 4 - メトキシシクロヘキサンカルボン酸及び 2 - クロロアセト酢酸エチルから得た。

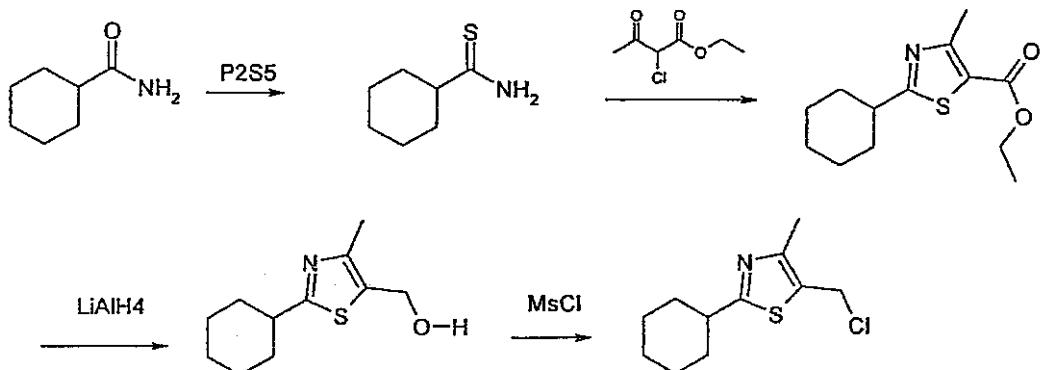
40

C₁₂H₁₈C₁N₁O₂ (243.74), MS (ESI) : 244.1 (M + H⁺) , R_f (n - ヘプタン / 酢酸エチル = 1 / 1) = 0.31。

【0248】

5 - クロロメチル - 2 - シクロヘキシル - 4 - メチル - チアゾール

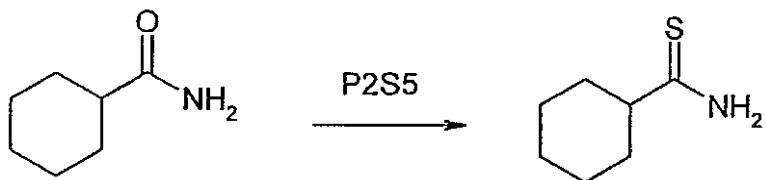
【化30】



【0249】

シクロヘキサンカルボチオ酸アミド

【化31】



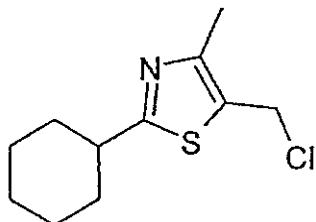
シクロヘキサンカルキサミド(25.0g)をトルエン(200ml)に溶解した。五硫化リン(8.74g)を加え、次いで重炭酸ナトリウム(33.0g)を加えた。反応混合物を115℃に加温し、終夜攪拌した。反応混合物をCeliteパッドを通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させた。残留物をジクロロメタン(250ml)に溶解し、そして有機層を水(100ml)で3回洗浄し、そしてブライン(100ml)で2回洗浄した。水層をジクロロメタン(100ml)で5回抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物を、ジクロロメタン/酢酸エチル=1/1の溶離液を用いたクロマトグラフィーにより精製して、シクロヘキサンカルボチオ酸アミド(7.92g)を黄色の固体として得た。

C₇H₁₃NS(143.25), MS(ESI): 144.2(M+H⁺)。

【0250】

5-クロロメチル-2-シクロヘキシリル-4-メチル-チアゾール

【化32】



5-クロロメチル-4-メチル-2-(1-メチル-シクロヘキシリル)-オキサゾールの項で記載した方法に従い、5-クロロメチル-2-シクロヘキシリル-4-メチル-チアゾールを、シクロヘキサンカルボチオ酸アミド及び2-クロロアセト酢酸エチルから得た。

C₁₁H₁₆C₁NS(229.77), MS(ESI): 230.1(M+H⁺), R_f(n-ヘプタン/酢酸エチル=1/1)=0.74。

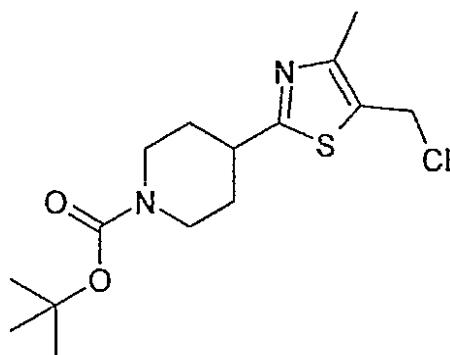
【0251】

4-(5-クロロメチル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

40

50

【化33】



10

5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾールの項で記載した方法に従い、4 - (5 - クロロメチル - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルを、市販の 4 - チオカルバモイル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル及び 2 - クロロアセト酢酸エチルから得た。

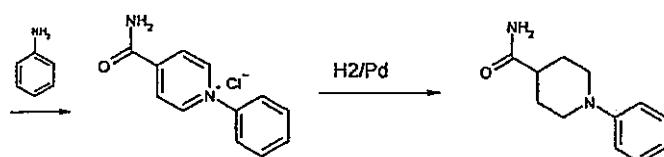
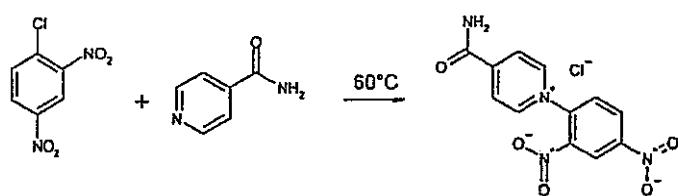
C₁₅H₂₃C₁N₂O₂S (330.88), MS (ESI) : 331.1 (M + H⁺)。

【0252】

20

1 - フェニル - ピペリジン - 4 - カルボン酸アミド

【化34】

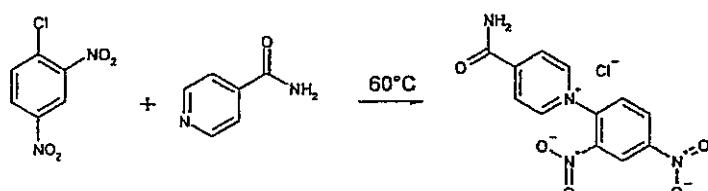


30

【0253】

4 - カルバモイル - 1 - (2 , 4 - ジニトロ - フェニル) - ピリジニウム 塩酸塩

【化35】



40

1 - クロロ - 2 , 4 - ジニトロベンゼン (113.4 g) 及びイソニコチニアミド (57.0 mg) の混合物を、105℃で1時間30分攪拌した。冷却した混合物をメタノール (300 ml) を加えて希釈した。懸濁液を温め濾過した。不溶の残留物をメタノールで洗浄し、集めて、減圧下で乾燥し、4 - カルバモイル - 1 - (2 , 4 - ジニトロ - フェニル) - ピリジニウム 塩酸塩を (99.4 g) 、白色固体として得た。

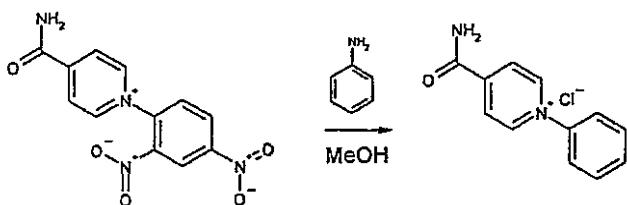
C₁₂H₉N₄O₅·C₁ (324.68)。

【0254】

50

4 - カルバモイル - 1 - フェニル - ピリジニウム塩酸塩

【化 3 6】



4 - カルバモイル - 1 - (2 , 4 - ジニトロ - フェニル) - ピリジニウム塩酸塩 (3 0 . 0 g) 及びアニリン (2 2 . 4 g) のメタノール (6 0 0 m l) 中の懸濁液を、室温で 4 日間攪拌した。懸濁液を 5 5 °C に温め、そしてこの温度で 1 時間攪拌した。生成した溶液を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物をプロパン - 2 - オン (3 0 0 m l) に懸濁させ、室温で攪拌した。不溶の残留物を濾過し、減圧下で乾燥し、4 - カルバモイル - 1 - フェニル - ピリジニウム塩酸塩 (2 7 . 3 g) を得た。

C₁₂H₁₁N₂O·Cl (234 . 69) , MS (ESI) : 199 . 1 (M + H⁺)

。

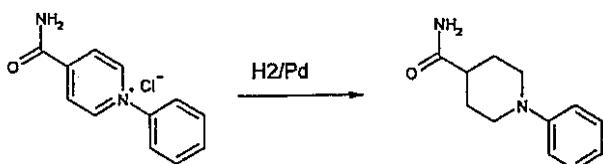
【0255】

1 - フェニル - ピペリジン - 4 - カルボン酸アミド

【化 3 7】

10

20



30

30

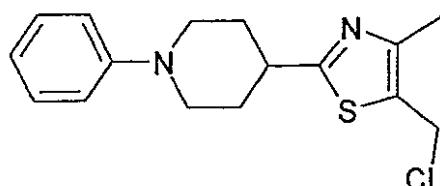
活性炭上のパラジウム (1 0 %) (2 g) を、4 - カルバモイル - 1 - フェニル - ピリジニウム塩酸塩 (2 2 . 7 g) のエタノール (5 0 0 m l) 溶液に加えた。反応混合物を、室温、3 bar の水素雰囲気下で 1 時間攪拌した。触媒を Celite パッドを通して濾過し、エタノールで洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させた。得られた混合物を、溶離液として酢酸エチル / メタノール = 9 / 1 4 / 1 を用いた、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、1 - フェニル - ピペリジン - 4 - カルボン酸アミド (6 . 9 g) を固体として得た。

C₁₂H₁₆N₂O (204 . 27) , MS (ESI) : 205 . 0 (M + H⁺) 。

【0256】

4 - (5 - クロロメチル - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - 1 - フェニル - ピペリジン

【化 3 8】



40

5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾールの項で記載した方法に従い、4 - (5 - クロロメチル - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - 1 - フェニル - ピペリジンを、1 - フェニル - ピペリジン - 4 - カルボン酸アミド及び 2 - クロロアセト酢酸エチルから得た。

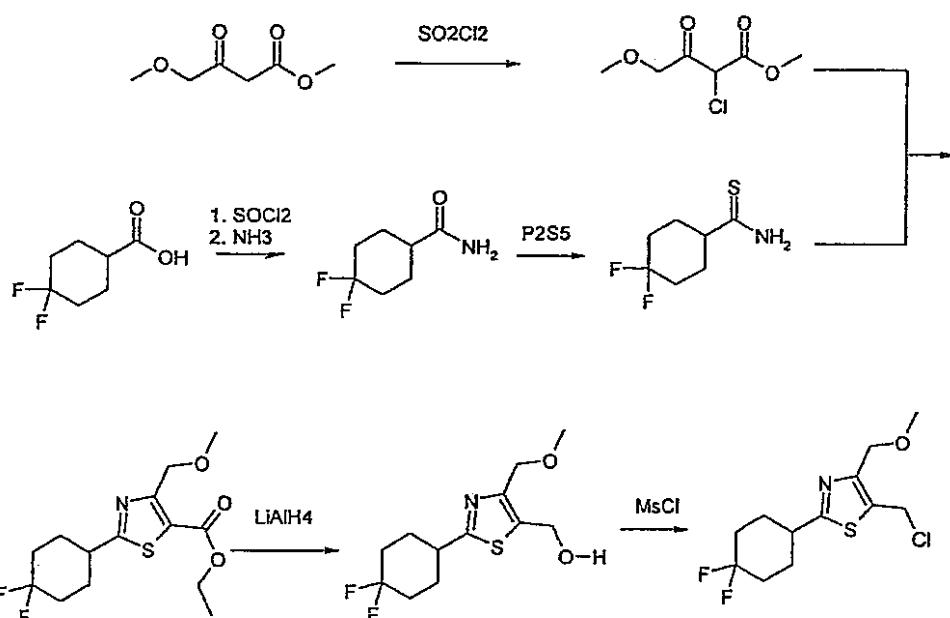
C₁₆H₁₉C₁N₂S (306 . 86) , MS (ESI) : 307 . 0 (M + H⁺) 。

【0257】

50

5 - クロロメチル - 2 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 4 - メトキシメチル - チアゾール

【化 3 9】



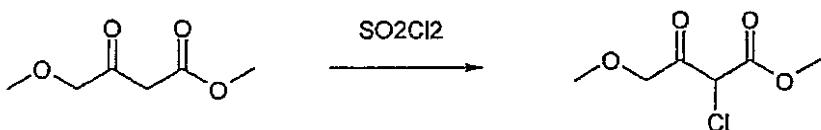
10

20

【0258】

2 - クロロ - 4 - メトキシ - 3 - オキソ - 酯酸メチルエステル

【化 4 0】



30

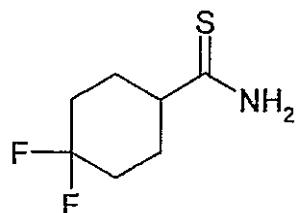
4 - メトキシアセト酢酸メチル (46.0 g) を、ジクロロメタン (500 ml) に溶解した。スルフリルクロリド (28.1 ml) を一度に加えた。反応混合物を終夜室温で攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル (300 ml) に溶解し、水 (100 ml) 及びブライン (100 ml) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物を、溶離液として n - ヘプタン / 酢酸エチル = 5 / 1 2 / 1 を用いた、シリカゲル上のクロマトグラフィーによって精製し、2 - クロロ - 4 - メトキシ - 3 - オキソ - 酯酸メチルエステル (45.0 g) を黄色の油状物質として得た。

C₆H₉ClO₄ (180.59) , MS (ESI) : 181.2 (M + H⁺) , R_f (n - ヘプタン / 酢酸エチル = 2 / 1) = 0.31 。

【0259】

4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキサンカルボチオ酸アミド

【化 4 1】



40

50

1 - メチル - シクロヘキサンカルボン酸アミド及びシクロヘキサンカルボチオ酸アミドの項で記載した方法に従い、4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキサンカルボチオ酸アミドを

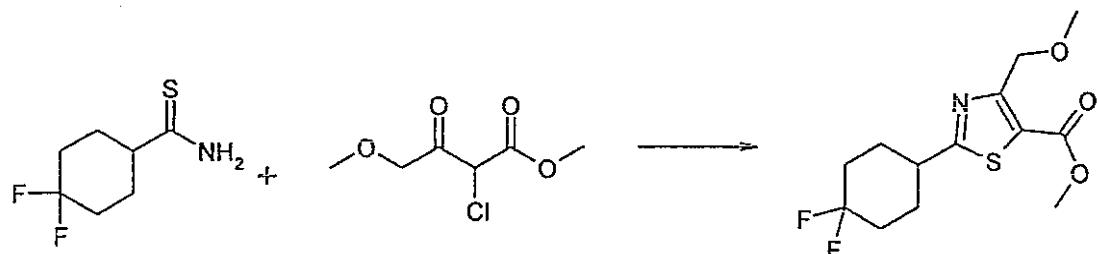
、市販の4,4'-ジフルオロ-シクロヘキサンカルボン酸から得た。

C₇H₁₁F₂NS(179.23), MS(ESI): 180.1(M+H⁺)。

【0260】

2-(4,4'-ジフルオロ-シクロヘキシリル)-4-メトキシメチル-チアゾール-5-カルボン酸メチルエステル

【化42】



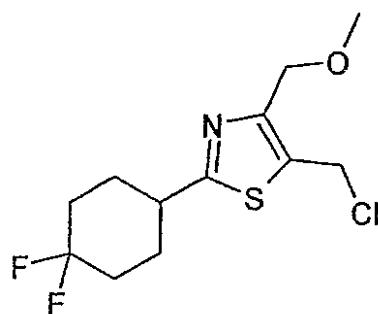
4,4'-ジフルオロ-シクロヘキサンカルボチオ酸アミド(7.0g)及び2-クロロ-4-メトキシ-3-オキソ-酪酸メチルエステル(8.46g)を、エタノール(70ml)に溶解し、そして還流下で終夜加熱した。冷却した反応混合物を減圧下で蒸発させ、得られた残留物を、n-ヘプタン/酢酸エチル=4/1 2/1の溶離液を用いたシリカクロマトグラフィーにより精製し、2-(4,4'-ジフルオロ-シクロヘキシリル)-4-メトキシメチル-チアゾール-5-カルボン酸メチルエステル(4.0g)を油状物質として得た。

C₁₃H₁₇F₂N₀3S(305.35), MS(ESI): 306.2(M+H⁺), R_f(n-ヘプタン/酢酸エチル=4/1)=0.14。

【0261】

5-クロロメチル-2-(4,4'-ジフルオロ-シクロヘキシリル)-4-メトキシメチル-チアゾール

【化43】



5-クロロメチル-4-メチル-2-(1-メチル-シクロヘキシリル)-オキサゾールの項で記載した方法に従い、5-クロロメチル-2-(4,4'-ジフルオロ-シクロヘキシリル)-4-メトキシメチル-チアゾールを、2-(4,4'-ジフルオロ-シクロヘキシリル)-4-メトキシメチル-チアゾール-5-カルボン酸メチルエ斯特ルから得た。

C₁₂H₁₆C₁F₂NOS(295.78), MS(ESI): 296.2(M+H⁺), R_f(n-ヘプタン/酢酸エチル=1/1)=0.60。

【0262】

5-クロロメチル-2-(2-シクロヘキシリル-エチル)-4-メトキシメチル-チアゾール

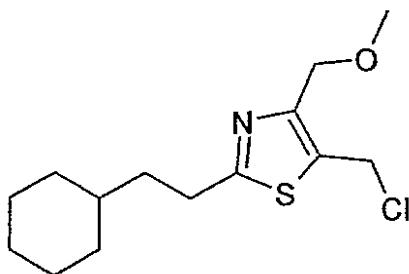
10

20

30

40

【化44】



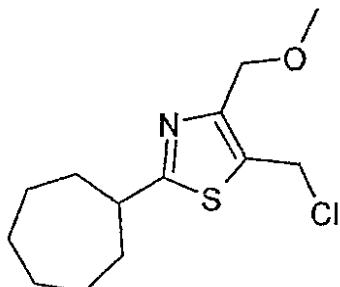
5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾール
及び 5 - クロロメチル - 2 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 4 - メトキシメチル - チアゾールの項で記載した方法に従い、5 - クロロメチル - 2 - (2 - シクロヘキシル - エチル) - 4 - メトキシメチル - チアゾールを、2 - クロロ - 4 - メトキシ - 3 - オキソ - 酪酸メチルエステル及び 3 - シクロヘキシル - プロピオン酸から得た。

C₁₄H₂₂ClNOS (287.85) , MS (ESI) : 288.0 (M + H⁺) 。

【0263】

5 - クロロメチル - 2 - シクロヘプチル - 4 - メトキシメチル - チアゾール

【化45】



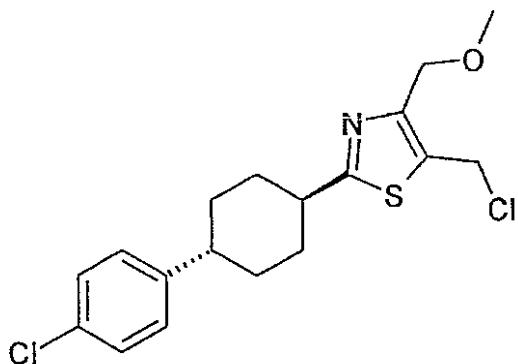
5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾール
及び 5 - クロロメチル - 2 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 4 - メトキシメチル - チアゾールの項で記載した方法に従い、5 - クロロメチル - 2 - シクロヘプチル - 4 - メトキシメチル - チアゾールを、2 - クロロ - 4 - メトキシ - 3 - オキソ - 酪酸メチルエステル及びシクロヘプタンカルボン酸から得た。

C₁₃H₂₀ClNOS (273.83) , MS (ESI) : 274.0 (M + H⁺) ,
R_f (n - ヘプタン / 酢酸エチル = 1 / 1) = 0.71 。

【0264】

5 - クロロメチル - 2 - [トランス - 1 , 4 - (4 - クロロ - フェニル) - シクロヘキシル] - 4 - メトキシメチル - チアゾール

【化46】



5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾール

10

20

30

40

50

及び 5 - クロロメチル - 2 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 4 - メトキシメチル - チアゾールの項で記載した方法に従い、5 - クロロメチル - 2 - [トランス - 1 , 4 - (4 - クロロ - フェニル) - シクロヘキシル] - 4 - メトキシメチル - チアゾールを、2 - クロロ - 4 - メトキシ - 3 - オキソ - 酯酸メチルエステル及び 4 - (4 - クロロ - フェニル) - シクロヘキサンカルボン酸から得た。

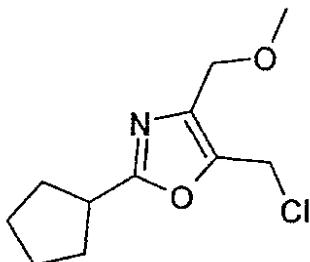
C₁₈H₂₁C₁₂NOS (370 . 34) , MS (ESI) : 370 . 0 (M + H +) , R_f (n - ヘプタン / 酢酸エチル = 1 / 1) = 0 . 68 。

【 0265 】

5 - クロロメチル - 2 - シクロペンチル - 4 - メトキシメチル - オキサゾール

【 化 47 】

10



5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾール及び 5 - クロロメチル - 2 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 4 - メトキシメチル - チアゾールの項で記載した方法に従い、5 - クロロメチル - 2 - シクロペンチル - 4 - メトキシメチル - オキサゾールを、2 - クロロ - 4 - メトキシ - 3 - オキソ - 酯酸メチルエステル及びシクロペンタンカルボン酸から得た。

20

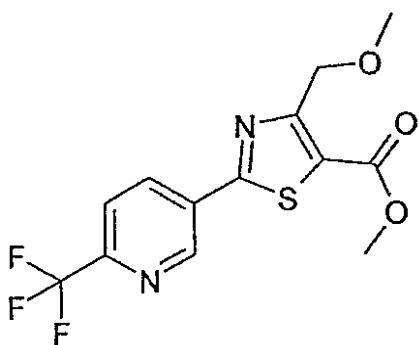
C₁₁H₁₆C₁N₂O₂ (229 . 71) , MS (ESI) : 230 . 1 (M + H +) 。

【 0266 】

4 - メトキシメチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - カルボン酸メチルエ斯特ル

【 化 48 】

30



6 - トリフルオロメチル - チオニコチニアミド (5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾール及び 5 - クロロメチル - 2 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 4 - メトキシメチル - チアゾールの項で記載した方法に従い、6 - トリフルオロメチル - ニコチン酸から誘導した) (10 . 5 g) 及び 2 - クロロ - 4 - メトキシ - 3 - オキソ - 酯酸メチルエ斯特ル (10 . 0 g) を、エタノール (100 ml) に溶解し、そして、還流下で終夜加熱した。冷却した反応混合物を減圧下で蒸発させ、得られた残留物を RP - HPLC で精製して、4 - メトキシメチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - カルボン酸メチルエ斯特ル (1 . 9 g) を得た。

40

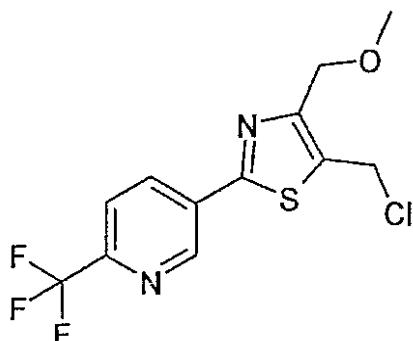
C₁₃H₁₁F₃N₂O₃S (332 . 30) , MS (ESI) : 333 . 0 (M + H +) 。

【 0267 】

50

5 - (5 - クロロメチル - 4 - メトキシメチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - トリフルオロメチル - ピリジン

【化49】



10

5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾールの項で記載した方法に従い、5 - (5 - クロロメチル - 4 - メトキシメチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - トリフルオロメチル - ピリジンを、4 - メトキシメチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - カルボン酸メチルエsterから得た。

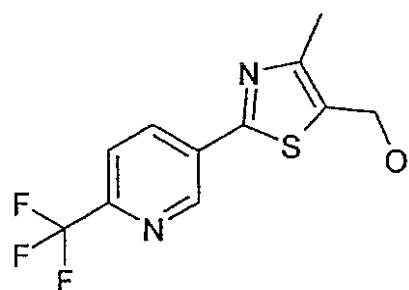
C₁₂H₁₀C₁F₃N₂O₅(322.74), MS(ESI): 322.9(M+H⁺)。

20

【0268】

[4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - メタノール

【化50】



30

[4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - メタノールの項で記載した方法に従い、[4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - メタノールを、6 - トリフルオロメチル - チオニコチニアミド (シクロヘキサンカルボチオ酸アミドの項で記載した方法に従い、6 - (トリフルオロメチル) ニコチニアミドから誘導した) 及び 2 - クロロアセト酢酸エチルから得た。

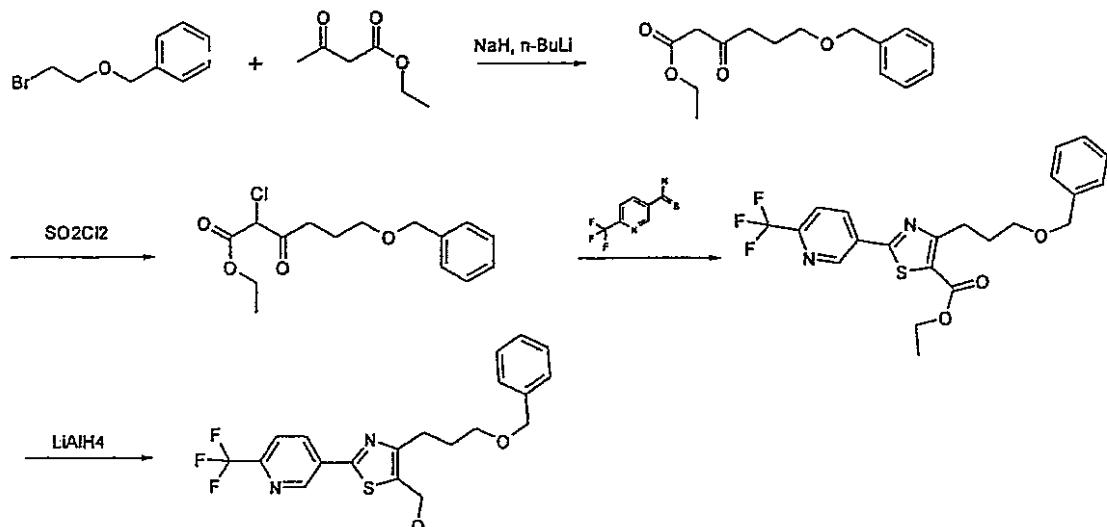
C₁₁H₉F₃N₂O₅(274.27), MS(ESI): 275.1(M+H⁺)。

40

【0269】

[4 - (3 - ベンジルオキシ - プロピル) - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - メタノール

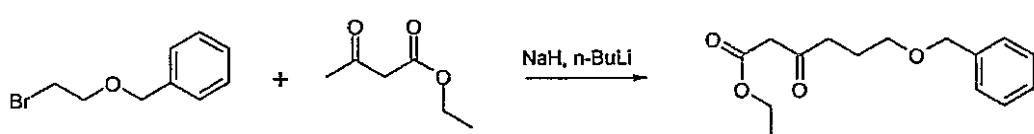
【化51】



【0270】

6 - ベンジルオキシ - 3 - オキソ - ヘキサン酸エチルエステル

【化52】



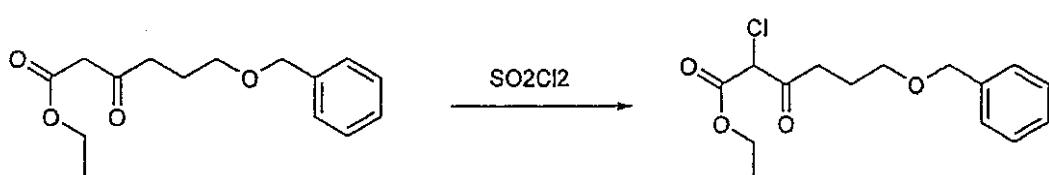
水素化ナトリウム（油中 5.5%）（2.44 g）のテトラヒドロフラン（80 ml）中の攪拌懸濁液に、テトラヒドロフラン（25 ml）に溶解したアセト酢酸エチル（7.0 ml）を、-40℃で加えた。得られた反応混合物を、-20℃で30分間攪拌した。反応混合物が透明になった。次いで、n-ブチルリチウム（2.5 M の n-ヘプタン溶液）（22.0 ml）を加え、反応混合物を 0℃ で 15 分間攪拌した。次いで、テトラヒドロフラン（25 ml）に溶解したベンジル 2-ブロモエチルエーテル（7.3 ml）を加えた。反応混合物を 0℃ で 2 時間、次いで室温で終夜攪拌した。飽和の NH₄Cl 水溶液（200 ml）を加え、そして混合物を 150 ml ずつの酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させ、未精製の 6 - ベンジルオキシ - 3 - オキソ - ヘキサン酸エチルエステル（13.9 g）を黄色の油状物質として得た。この物質は精製せずに次の工程で用いた。

C₁₅H₂₀O₄ (264.32), R_f (n-ヘプタン / 酢酸エチル = 4 / 1) = 0.23。

【0271】

6 - ベンジルオキシ - 2 - クロロ - 3 - オキソ - ヘキサン酸エチルエステル

【化53】



未精製の 6 - ベンジルオキシ - 3 - オキソ - ヘキサン酸エチルエステル（13.9 g）のジクロロメタン（50 ml）溶液に、攪拌しつつ、スルフリルクロリド（4.3 ml）を滴下しながら加えた。反応混合物を 0℃ で、次いで室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷上に注ぎ、ジクロロメタン 150 ml ずつで 3 回抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、次いで溶媒を減圧下で蒸発させ、粗製の 6 - ベンジルオキ

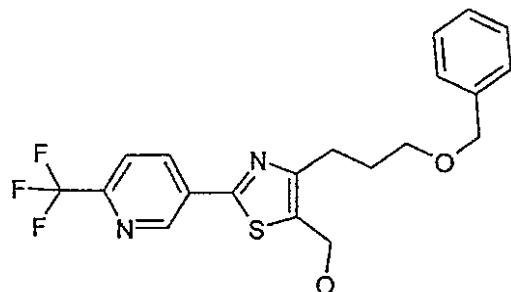
シ - 2 - クロロ - 3 - オキソ - ヘキサン酸エチルエステル (14.9 g) を黄色の油状物質として得た。

C₁₅H₁₉C₁O₄ (298.77) , R_f (n - ヘプタン / 酢酸エチル = 9 / 1) = 0.16。

【0272】

[4 - (3 - ベンジルオキシ - プロピル) - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - メタノール

【化54】



10

[4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - メタノールの項で記載した方法に従い、[4 - (3 - ベンジルオキシ - プロピル) - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - メタノールを、6 - トリフルオロメチル - チオニコチニアミド (シクロヘキサンカルボチオ酸アミドの項で記載した方法に従い、6 - (トリフルオロメチル) ニコチニアミドから誘導した) 及び 6 - ベンジルオキシ - 2 - クロロ - 3 - オキソ - ヘキサン酸エチルエステルから得た。

20

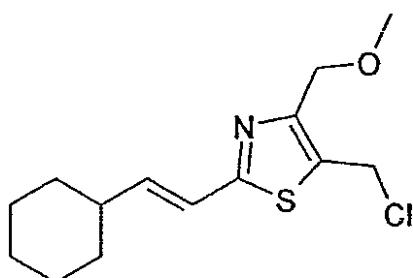
C₂₀H₁₉F₃N₂O₂S (408.45) , MS (ESI) : 409.2 (M + H⁺) 。

【0273】

5 - クロロメチル - 2 - (2 - シクロヘキシル - ビニル) - 4 - メトキシメチル - チアゾール

【化55】

30



5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾール及び 5 - クロロメチル - 2 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 4 - メトキシメチル - チアゾールの項で記載した方法に従い、5 - クロロメチル - 2 - (2 - シクロヘキシル - ビニル) - 4 - メトキシメチル - チアゾールを、2 - クロロ - 4 - メトキシ - 3 - オキソ - 酪酸メチルエステル及び 3 - シクロヘキシル - アクリル酸から得た。

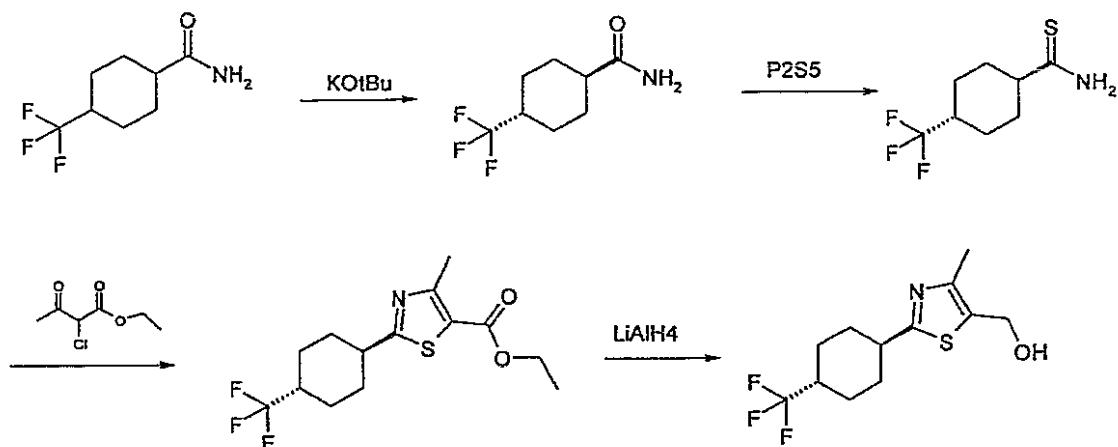
40

C₁₄H₂₀C₁NOS (285.84) , MS (ESI) : 286.1 (M + H⁺) 。

【0274】

[4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - メタノール

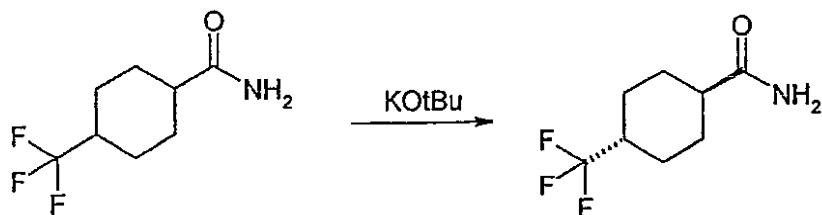
【化56】



【0275】

トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキサンカルボン酸アミド

【化57】



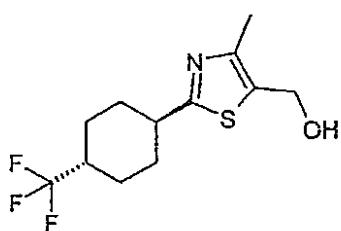
4 - トリフルオロメチル - シクロヘキサンカルボン酸アミド (14 . 0 g) (1 - メチル - シクロヘキサンカルボン酸アミドの項で記載した方法に従い、市販の 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシルカルボン酸から得られた、シス及びトランスの混合物) を、メタノール (140 ml) に溶解し、10 個の部分に分離した。各部分にカリウム *t* er t - ブトキシド (2 . 4 g) を加え、各混合物をマイクロウェーブ照射下、90 度で 30 分間加熱した。各部分を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を酢酸エチル (100 ml) 及び水 (100 ml) に溶解した。水相を 100 ml ずつの酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキサンカルボン酸アミド (12 . 68 g) を固体として得た。

C₈H₁₂F₃NO (195 . 19) , MS (ESI) : 196 . 2 (M + H⁺) 。

【0276】

[4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - メタノール

【化58】



[4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - メタノールの項で記載した方法に従い、[4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - メタノールを、トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキサンカルボチオ酸アミド (シクロヘキサンカルボ

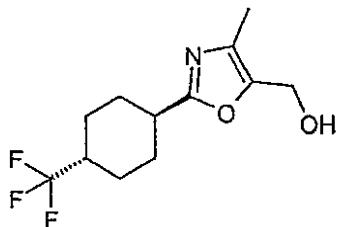
チオ酸アミドで記載した方法に従い、トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキサンカルボン酸アミドから誘導した) 及び 2 - クロロアセト酢酸エチルから得た。

C₁₂H₁₆F₃NOS (279.33), MS (ESI) : 280.1 (M + H⁺)。

【0277】

[4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - オキサゾール - 5 - イル] - メタノール

【化59】



10

[4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシリル) - オキサゾール - 5 - イル] - メタノールの項で記載した方法に従い、[4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - オキサゾール - 5 - イル] - メタノールを、トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキサンカルボン酸アミド及び 2 - クロロアセト酢酸エチルから得た。

C₁₂H₁₆F₃N₂O₂ (263.26), MS (ESI) : 264.2 (M + H⁺)。

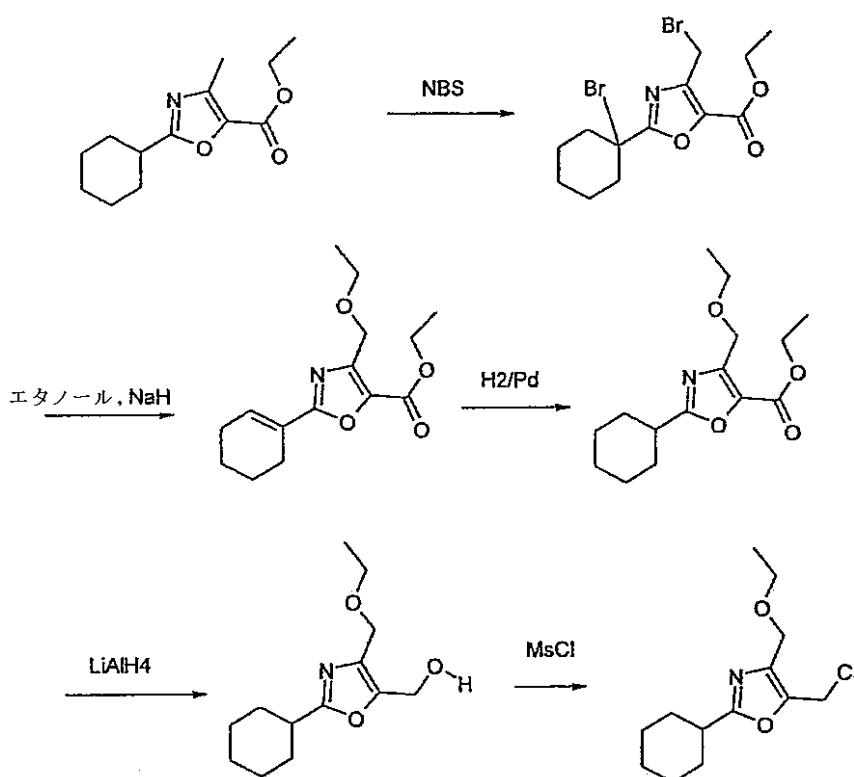
20

【0278】

方法Cに従ったビルディングブロックの合成

5 - クロロメチル - 2 - シクロヘキシリル - 4 - エトキシメチル - オキサゾール

【化60】



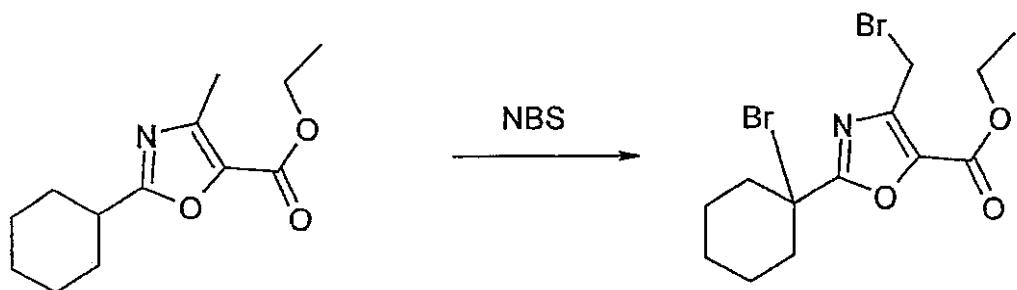
30

40

【0279】

2 - (1 - ブロモ - シクロヘキシリル) - 4 - ブロモメチル - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル

【化61】



10

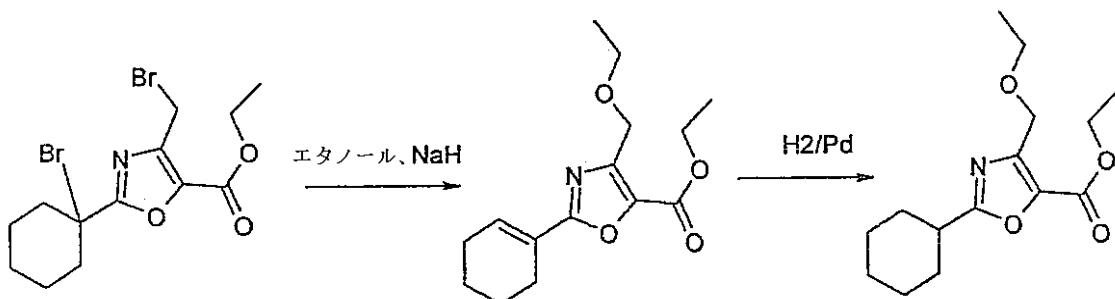
2 - シクロヘキシル - 4 - メチル - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル (5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾールの項で記載した方法に従い、市販のシクロヘキサンカルボキサミド及び 2 - クロロアセト酢酸エチルから誘導された) (5 . 0 g) の四塩化炭素 (150 ml) 中の混合物を還流しながら、N - ブロモスクシンイミド (9 . 38 g) 及び 2 , 2 ' - アゾビス (2 - メチルブロピオニトリル) (2 . 77 g) の混合物を少しづつ加えた。反応混合物を還流下で 3 時間加熱した。冷却した反応混合物を Celite パッドを通して濾過し、濾液を減圧下で蒸発させ、得られた残留物を、n - ヘプタン / 酢酸エチル = 20 / 1 5 / 1 の溶離液を用いたシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製し、2 - (1 - ブロモ - シクロヘキシル) - 4 - ブロモメチル - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル (5 . 0 g) を油状物質として得た。

C 13 H 17 Br 2 N O 3 (395 . 09) , M S (E S I) : 394 . 0 , 396 . 0 , 397 . 9 (M + H +) , R f (n - ヘプタン / 酢酸エチル = 2 / 1) = 0 . 50 。

【0280】

2 - シクロヘキシル - 4 - エトキシメチル - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル

【化62】



30

2 - (1 - ブロモ - シクロヘキシル) - 4 - ブロモメチル - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル (1 . 25 g) を、エタノール (15 ml) に溶解した。水素化ナトリウム (176 mg) を加え、反応混合物を 65 度で 1 時間攪拌した。冷却した反応混合物を、酢酸 (pH 約 6) を加えて中和した。パラジウム / 炭 (10 %) (50 mg) を加え、反応混合物を水素雰囲気下で 1 時間攪拌した。触媒を Celite パッドを通して濾過し、濾液を減圧下で蒸発させ、得られた粗製物質を逆相 HPLC によって精製し、2 - シクロヘキシル - 4 - エトキシメチル - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル (370 mg) を油状物質として得た。

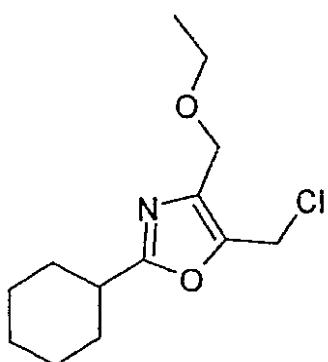
40

C 15 H 23 N O 4 (281 . 35) , M S (E S I) : 282 . 2 (M + H +) 。

【0281】

5 - クロロメチル - 2 - シクロヘキシル - 4 - エトキシメチル - オキサゾール

【化63】



10

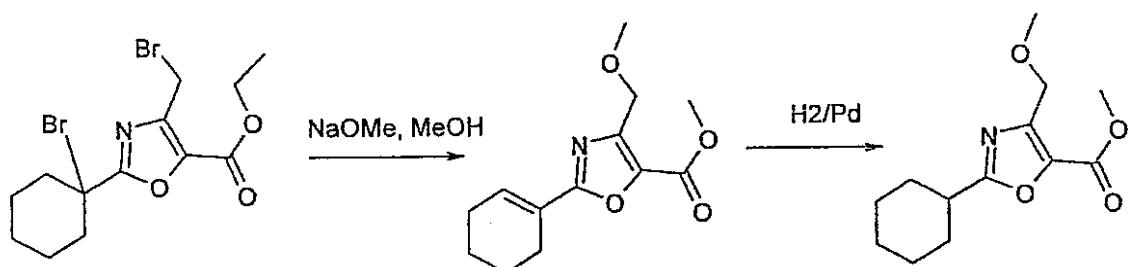
5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾールの項で記載した方法に従い、5 - クロロメチル - 2 - シクロヘキシル - 4 - エトキシメチル - オキサゾールを、2 - シクロヘキシル - 4 - エトキシメチル - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステルから得た。

C₁₃H₂₀ClNO₂ (257.76), MS (ESI) : 258.2 (M + H⁺)。

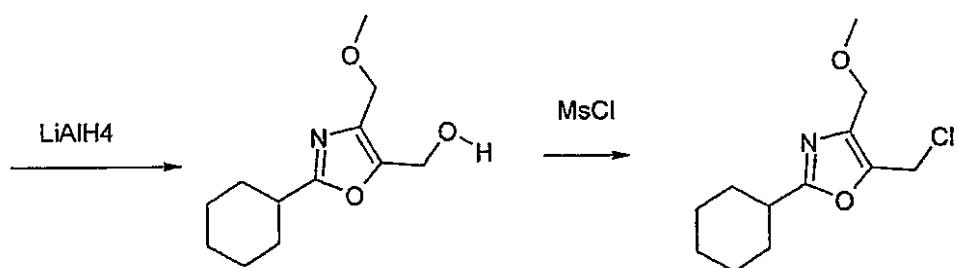
【0282】

5 - クロロメチル - 2 - シクロヘキシル - 4 - メトキシメチル - オキサゾール

【化64】



20

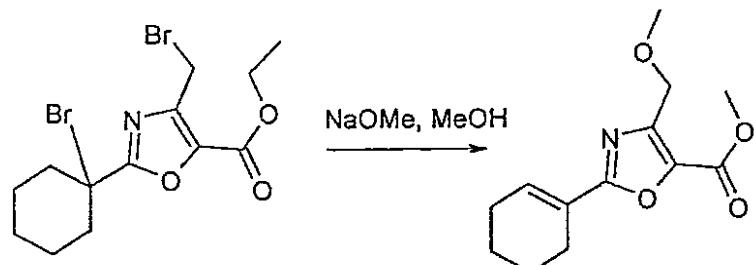


30

【0283】

2 - シクロヘキサ - 1 - エニル - 4 - メトキシメチル - オキサゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル

【化65】



2 - (1 - ブロモ - シクロヘキシル) - 4 - ブロモメチル - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル (14.7 g) をメタノール (150 ml) に溶解した。ナトリウム

40

50

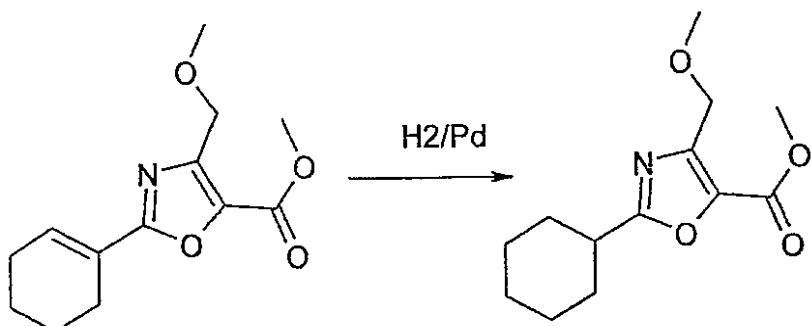
メチラート(6.03g)を加え、そして反応混合物を65で1時間攪拌した。冷却した反応混合物を、酢酸(pH約6)を加えて中和した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を酢酸エチル(250ml)に溶解し、水及びブライン(80ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を逆相HPLCで精製し、2-シクロヘキサ-1-エニル-4-メトキシメチル-オキサゾール-5-カルボン酸メチルエステル(5.30g)を油状物質として得た。

C₁₃H₁₇N₁O₄(251.28), MS(ESI): 252.2(M+H⁺), R_f(n-ヘプタン/酢酸エチル=4/1)=0.14。

【0284】

2-シクロヘキシル-4-メトキシメチル-オキサゾール-5-カルボン酸メチルエステル 10

【化66】



20

2-シクロヘキサ-1-エニル-4-メトキシメチル-オキサゾール-5-カルボン酸メチルエステル(5.30g)をメタノール(40ml)に溶解した。パラジウム/炭(10%)(500mg)を加え、反応混合物を水素雰囲気下で終夜攪拌した。触媒をCelliteパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で除去し、2-シクロヘキシル-4-メトキシメチル-オキサゾール-5-カルボン酸メチルエステル(4.70g)を油状物質として得た。

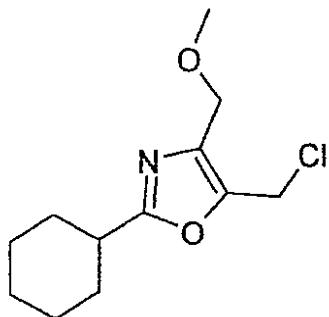
C₁₃H₁₉N₁O₄(253.30), MS(ESI): 254.3(M+H⁺)。

【0285】

30

5-クロロメチル-2-シクロヘキシル-4-メトキシメチル-オキサゾール

【化67】



40

5-クロロメチル-4-メチル-2-(1-メチル-シクロヘキシル)-オキサゾールの項で記載した方法に従い、5-クロロメチル-2-シクロヘキシル-4-メトキシメチル-オキサゾールを、2-シクロヘキシル-4-メトキシメチル-オキサゾール-5-カルボン酸メチルエステルから得た。

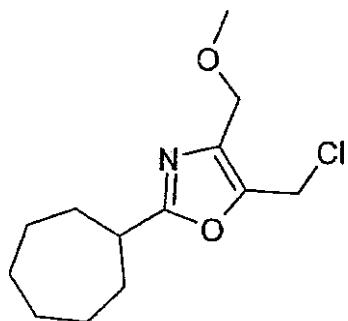
C₁₂H₁₈ClNO₂(243.74), MS(ESI): 245.2(M+H⁺), R_f(n-ヘプタン/酢酸エチル=1/1)=0.69。

【0286】

5-クロロメチル-2-シクロヘプチル-4-メトキシメチル-オキサゾール

50

【化68】



10

5 - クロロメチル - 2 - シクロヘキシル - 4 - メトキシメチル - オキサゾールの項で記載した方法に従い、5 - クロロメチル - 2 - シクロヘプチル - 4 - メトキシメチル - オキサゾールを、2 - シクロヘプチル - 4 - メチル - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル（5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾールの項で記載した方法に従い、市販のシクロヘプタンカルボン酸及び2 - クロロアセト酢酸エチルから誘導した）から得た。

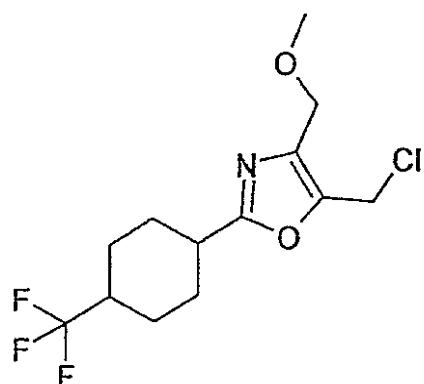
C₁₃H₂₀C₁N₁O₂ (257.76), MS (ESI) : 258.2 (M + H⁺)。

【0287】

シス / トランス - 5 - クロロメチル - 4 - メトキシメチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾール

20

【化69】



30

5 - クロロメチル - 2 - シクロヘキシル - 4 - メトキシメチル - オキサゾールの項で記載した方法に従い、シス及びトランスの5 - クロロメチル - 4 - メトキシメチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾールの混合物を、シス / トランス - 4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル（5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾールの項で記載した方法に従い、市販の4 - トリフルオロメチル - シクロヘキサンカルボン酸及び2 - クロロアセト酢酸エチルから誘導した）から得た。

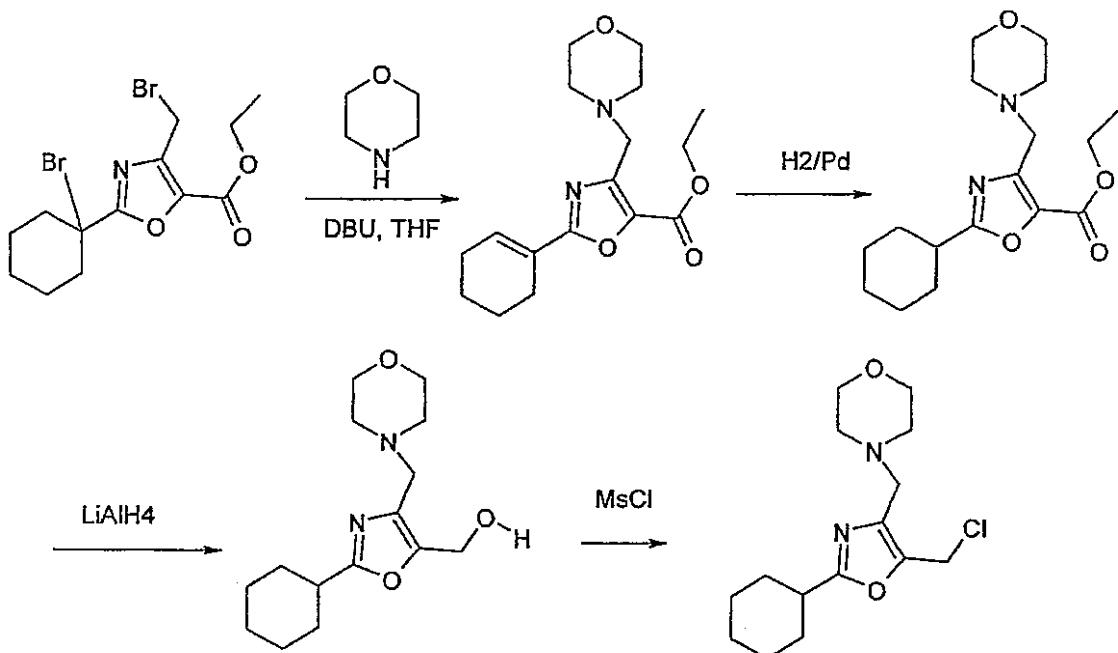
C₁₃H₁₇C₁F₃N₁O₂ (311.73), MS (ESI) : 312.1 (M + H⁺)。

40

【0288】

4 - (5 - クロロメチル - 2 - シクロヘキシル - オキサゾール - 4 - イルメチル) - モルホリン

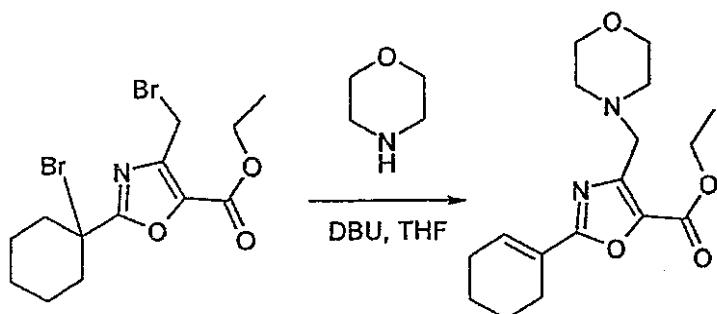
【化70】



【0289】

2 - シクロヘキサ - 1 - エニル - 4 - モルホリン - 4 - イルメチルオキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル

【化71】



2 - (1 - ブロモ - シクロヘキシル) - 4 - ブロモメチル - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル (1.25 g) を、テトラヒドロフラン (15 ml) に溶解した。モルホリン (1.38 ml) 及び DBU (0.5 ml) を加え、そして反応混合物を 65 度で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた粗製の物質を逆相 HPLC により精製した。凍結乾燥物を酢酸エチルに溶解し、飽和の NaHCO₃ 及び 2 N の NaOH で洗浄し、有機層を MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、2 - シクロヘキサ - 1 - エニル - 4 - モルホリン - 4 - イルメチルオキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル (580 mg) を油状物質として得た。

C₁₇H₂₄N₂O₄ (320.39), MS (ESI) : 321.2 (M + H⁺)。

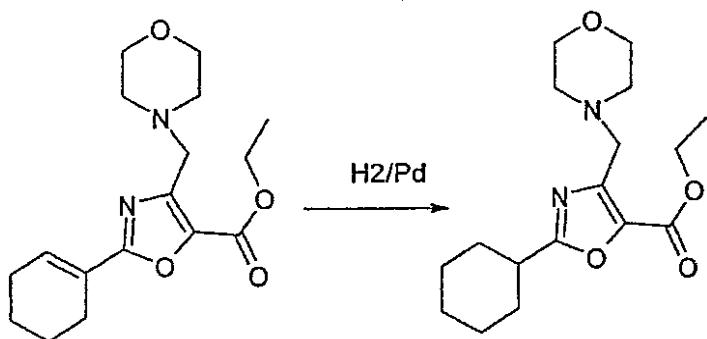
【0290】

2 - シクロヘキシル - 4 - モルホリン - 4 - イルメチルオキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル

30

40

【化72】



10

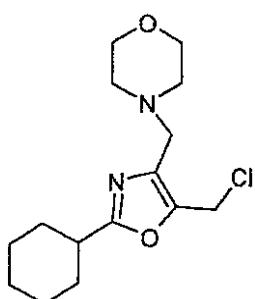
2 - シクロヘキサ - 1 - エニル - 4 - モルホリン - 4 - イルメチルオキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル (580 mg) を、メタノール (15 ml) に溶解した。パラジウム / 炭 (10 %) (50 mg) を加え、そして反応混合物を水素雰囲気下で 1 時間攪拌した。触媒を Celite パッドを通して濾過し、濾液を減圧下で蒸発させ、2 - シクロヘキシル - 4 - モルホリン - 4 - イルメチルオキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル (570 mg) を油状物質として得た。

C₁₇H₂₆N₂O₄ (322.41) , MS (ESI) : 323.3 (M + H⁺) 。

【0291】

4 - (5 - クロロメチル - 2 - シクロヘキシル - オキサゾール - 4 - イルメチル) - モルホリン 20

【化73】



30

5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾール の項で記載した方法に従い、4 - (5 - クロロメチル - 2 - シクロヘキシル - オキサゾール - 4 - イルメチル) - モルホリンを、2 - シクロヘキシル - 4 - モルホリン - 4 - イルメチルオキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステルから得た。

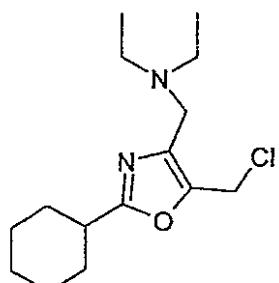
C₁₅H₂₃C₁N₂O₂ (298.82) , MS (ESI) : 299.2 (M + H⁺)

。

【0292】

(5 - クロロメチル - 2 - シクロヘキシル - オキサゾール - 4 - イルメチル) - ジエチル - アミン 40

【化74】



50

4 - (5 - クロロメチル - 2 - シクロヘキシル - オキサゾール - 4 - イルメチル) - モルホリン及び 5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾールの項で記載した方法に従い、(5 - クロロメチル - 2 - シクロヘキシル - オキサゾール - 4 - イルメチル) - ジエチル - アミンを、2 - (1 - プロモ - シクロヘキシル) - 4 - プロモメチル - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル及びジエチルアミンから得た。

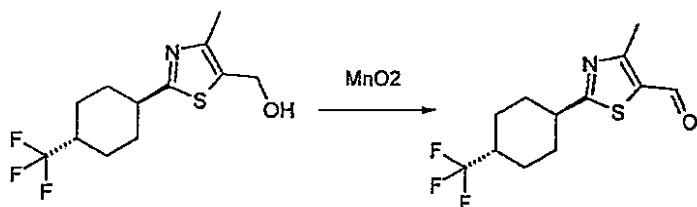
C₁₅H₂₅C₁N₂O (284.83) , MS (ESI) : 285.2 (M + H⁺) 。

【0293】

方法 F に従ったビルディングブロックの合成

4 - メチル - 2 - (テンス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - カルバルデヒド 10

【化75】



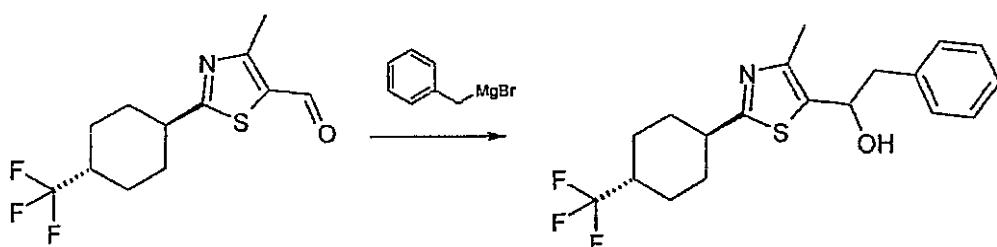
[4 - メチル - 2 - (テンス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - メタノール (1.0 g) を、ジクロロメタン (30 ml) に溶解した。二酸化マンガン (IV) (4.29 g) を加え、そして得られた混合物を還流下で 4 時間加熱した。冷却した反応混合物を、Celiteパッドを通して濾過した。濾液を蒸発させ、4 - メチル - 2 - (テンス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - カルバルデヒド (600 mg) を黄色の油状物質として得た。

C₁₂H₁₄F₃NOS (277.31) , MS (ESI) : 278.1 (M + H⁺) 。

【0294】

1 - [4 - メチル - 2 - (テンス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - 2 - フェニル - エタノール

【化76】



アルゴンを流したフラスコに、マグネシウム (107 mg) を置いた。ヨウ素の小さな結晶を加えた。10分後ジエチルエーテル (20 ml) を加えた。ベンジルブロミド (0.1 ml) を加えた。反応が始まると、ヨウ素の褐色が消えた。次いで、ベンジルブロミド (680 mg) を加えた。反応温度を 35 に上げた。反応温度が室温まで低下した時、更に 30 分間攪拌した。次いで、ジエチルエーテルに溶解した、4 - メチル - 2 - (テンス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - カルバルデヒド (600 mg) を加え、そして室温で 15 分間攪拌した。次いで、反応混合物を氷浴で冷却し、水 (20 ml) を加えてクエンチした。混合物を 50 ml ずつの酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させ、1 - [4 - メチル - 2 - (テンス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - 2 - フェニル - エタノール (1.10 g) を油状物質として得た。

C₁₉H₂₂F₃NOS (369.45) , MS (ESI) : 370.2 (M + H⁺) ,

10

20

30

40

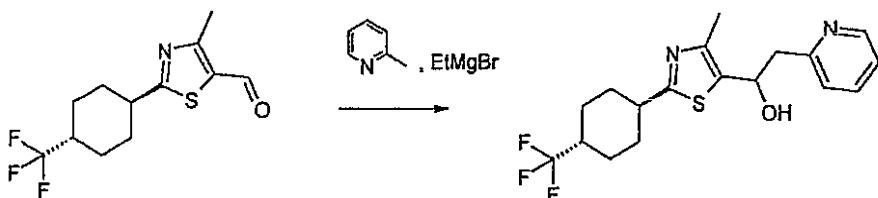
50

R_f (n-ヘプタン / 酢酸エチル = 2 / 1) = 0.18。

【0295】

1-[4-メチル-2-(トランス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシリル)-チアゾール-5-イル]-2-ピリジン-2-イル-エタノール

【化77】



10

1 M のエチルマグネシウムプロミドの溶液 (4.3 ml) を、2-ピコリン (0.43 ml) のジブチルエーテル (40 ml) 溶液に加えた。反応混合物を 140 で 40 分間攪拌した。次いで、アルゴン流により反応混合物を通して 10 分間泡立たせた。混合物を 70 に冷却した。テトラヒドロフラン (50 ml) に溶解した 4-メチル-2-(トランス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシリル)-チアゾール-5-カルバルデヒド (1.0 g) を加え、そして室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷上に注ぎ、80 ml ずつの酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた残留物を、n-ヘプタン / 酢酸エチル = 40 / 1 1 / 1 0 の溶離液を用いたシリカゲル上のクロマトグラフィーによって精製し、1-[4-メチル-2-(トランス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシリル)-チアゾール-5-イル]-2-ピリジン-2-イル-エタノール (580 mg) を黄色の油状物質として得た。

20

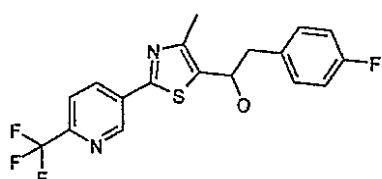
C₁₈H₂₁F₃N₂O₂S (370.44), MS (ESI) : 371.2 (M + H⁺), R_f (n-ヘプタン / 酢酸エチル = 1 / 1) = 0.06。

【0296】

2-(4-フルオロ-フェニル)-1-[4-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イル]-エタノール

【化78】

30



1-[4-メチル-2-(トランス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシリル)-チアゾール-5-イル]-2-フェニル-エタノールの項で記載した方法に従い、2-(4-フルオロ-フェニル)-1-[4-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イル]-エタノールを、4-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-カルバルデヒド (4-メチル-2-(トランス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシリル)-チアゾール-5-カルバルデヒドの項で記載した方法に従い、[4-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イル]-メタノールから誘導した) 及び 4-フルオロベンジルマグネシウムプロミドから得た。

40

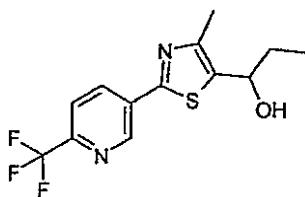
C₁₈H₁₄F₄N₂O₂S (382.38), MS (ESI) : 383.1 (M + H⁺)。

【0297】

1-[4-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イル]-プロパン-1-オール

50

【化79】



1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - チアゾール - 5 - イル] - 2 - フェニル - エタノールの項で記載した方法に従い、 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - プロパン - 1 - オールを、 4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - カルバルデヒド (4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - チアゾール - 5 - カルバルデヒドで記載した方法に従い、 [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - メタノールから誘導した) 、及びエチルマグネシウムプロミドから得た。

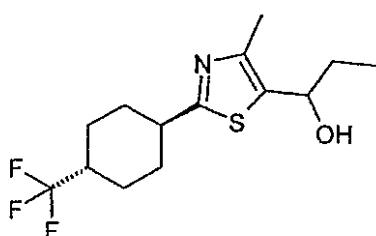
C₁₃H₁₃F₃N₂O₅ (302.32) , MS (ESI) : 303.1 (M + H⁺)

。

【0298】

1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - チアゾール - 5 - イル] - プロパン - 1 - オール

【化80】



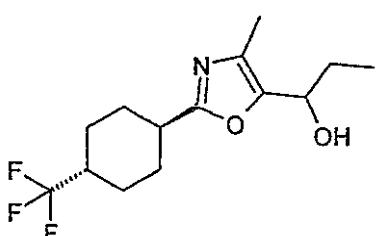
1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - チアゾール - 5 - イル] - 2 - フェニル - エタノールの項で記載した方法に従い、 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - チアゾール - 5 - イル] - プロパン - 1 - オールを、 4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - チアゾール - 5 - カルバルデヒド及びエチルマグネシウムプロミドから得た。

C₁₄H₂₀F₃N₂O₅ (307.38) , MS (ESI) : 308 (M + H⁺) 。

【0299】

1 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - オキサゾール - 5 - イル] - プロパン - 1 - オール

【化81】



1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - チアゾール - 5 - イル] - 2 - フェニル - エタノールの項で記載した方法に従い、 1 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - オキサゾール - 5 -

10

20

30

40

50

イル] - プロパン - 1 - オールを、4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリ) - オキサゾール - 5 - カルバルデヒド (4 - メチル - 2 - (トランス - 1, 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリ) - チアゾール - 5 - カルバルデヒドの項で記載した方法に従い、[4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリ) - オキサゾール - 5 - イル] - メタノールから誘導した)、及びエチルマグネシウムプロミドから得た。

C₁₄H₂₀F₃N₂O₂ (291.32), MS (ESI) : 292.2 (M + H⁺)。

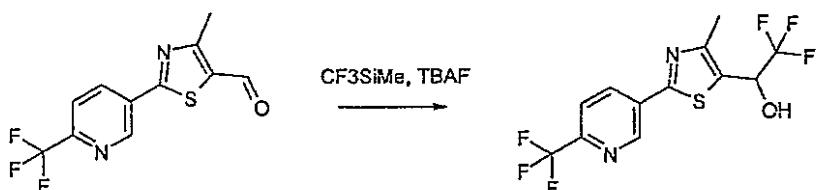
【0300】

方法Gに従ったビルディングブロックの合成

10

2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エタノール

【化82】



テトラヒドロフラン (10 ml) 中の 4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - カルバルデヒド (4 - メチル - 2 - (トランス - 1, 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリ) - チアゾール - 5 - カルバルデヒドの項で記載した方法に従い、[4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - メタノールから誘導した) (2.0 g)、及び (トリフルオロメチル) トリメチルシラン (1.09 ml) の氷冷溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド (100 mg) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いで、2 N の HCl (20 ml) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を 50 ml ずつの酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥した。

溶媒を減圧下で蒸発させて、2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エタノール (1.5 g) を固体として得た。

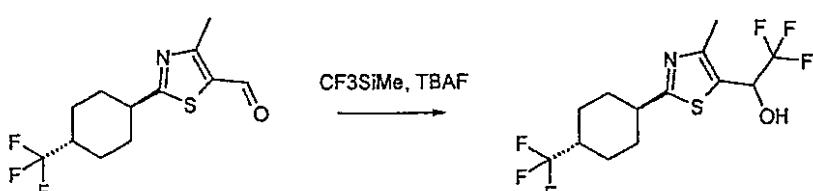
20

C₁₂H₈F₆N₂O₂S (342.26), MS (ESI) : 343.1 (M + H⁺)。

【0301】

2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [トランス - 1, 4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリ) - チアゾール - 5 - イル] - エタノール

【化83】



30

2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エタノールの項で記載した方法に従い、2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [トランス - 1, 4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリ) - チアゾール - 5 - イル] - エタノールを、4 - メチル - 2 - (トランス - 1, 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリ) - チアゾール - 5 - カルバルデヒド及び (トリフルオロメチル) トリメチルシランから得た。

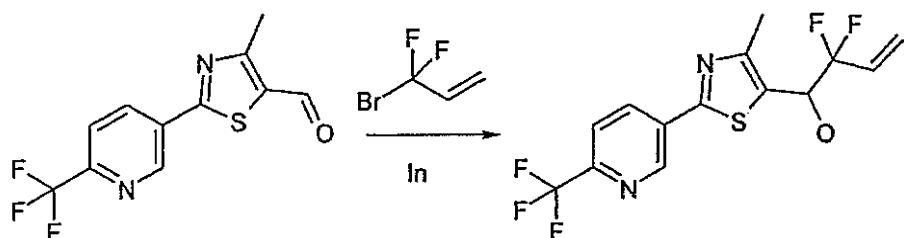
C₁₃H₁₅F₆N₂O₂S (347.33), MS (ESI) : 348.1 (M + H⁺)。

【0302】

40

2,2-ジフルオロ-1-[4-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イル]-ブタ-3-エン-1-オール

【化84】



10

4-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-カルバルデヒド(4-メチル-2-(トランス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-チアゾール-5-カルバルデヒドの項で記載した方法に従い、[4-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イル]-メタノールから誘導した)(5.0g)、及び3-プロモ-3,3-ジフルオロプロパン(4.33g)のジメチルホルムアミド(25ml)溶液に、インジウム(2.11g)を加え、そして得られた懸濁液を超音波浴で3時間攪拌した。次いで、1NのHCl(20ml)を加え、そして混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を50mlずつの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた残留物を逆相HPLCによって精製し、2,2-ジフルオロ-1-[4-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イル]-ブタ-3-エン-1-オール(4.67g)を無色の凍結乾燥物として得た。

20

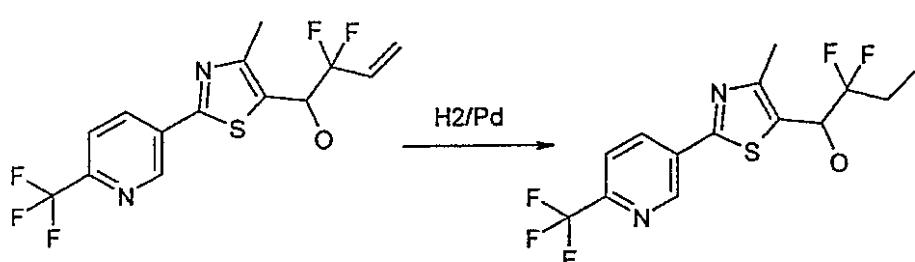
C₁₄H₁₁F₅N₂O₂S(350.31), MS(ESI): 351.1(M+H+)

。

【0303】

2,2-ジフルオロ-1-[4-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イル]-ブタン-1-オール

【化85】



30

2,2-ジフルオロ-1-[4-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イル]-ブタ-3-エン-1-オール(500mg)を酢酸エチル(50ml)に溶解した。パラジウム(50mg)(炭上5%)を加え、そして反応混合物を水素雰囲気下、室温で攪拌した。3時間後触媒を濾去し、濾液を減圧下で蒸発させ、2,2-ジフルオロ-1-[4-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イル]-ブタン-1-オール(490mg)を白色固体として得た。

40

C₁₄H₁₃F₅N₂O₂S(352.33), MS(ESI): 353.1(M+H+)

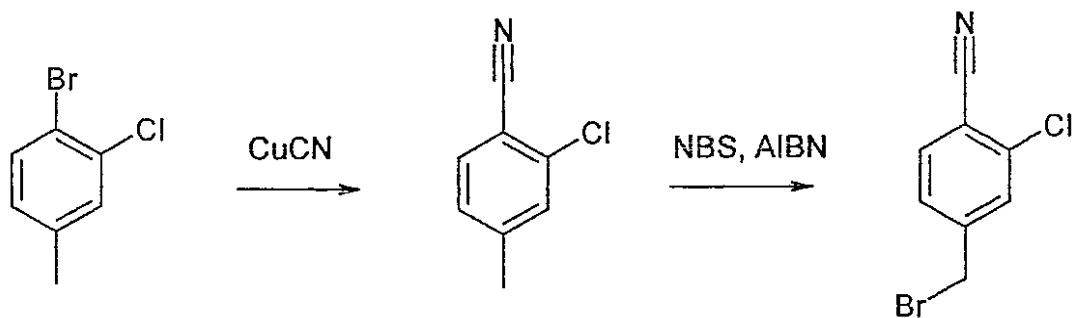
。

【0304】

方法Hに従ったビルディングブロックの合成

4-ブロモメチル-2-クロロ-ベンゾニトリル

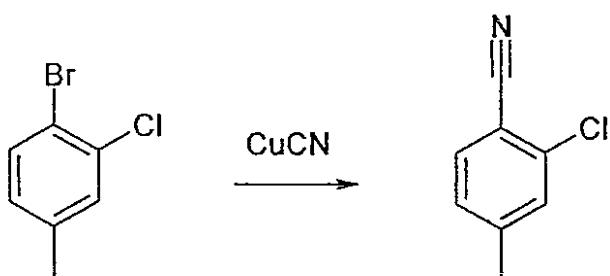
【化86】



【0305】

2 - クロロ - 4 - メチル - ベンゾニトリル

【化87】



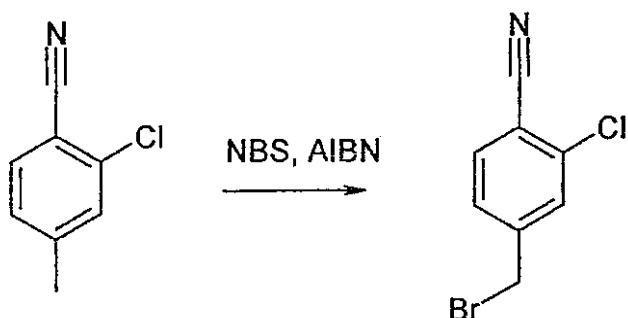
4 - プロモ - 3 - クロロトルエン (25.0 g) 及びシアノ化銅 (I) (21.8 g) をジメチルホルムアミド (200 ml) に溶解し、そして 150 度で 3 時間攪拌した。冷却した反応混合物を、酢酸エチル (300 ml) を加えることによって稀釈し、150 ml ずつの飽和の NH₄Cl 水溶液で 3 回洗浄した。沈殿物を濾去し、濾液を MgSO₄ で乾燥し、次いで減圧下で減少させ、2 - クロロ - 4 - メチル - ベンゾニトリル (17.3 g) を得た。この物質は、精製を行わずに次の工程で用いた。

C₈H₆C₁N (151.60)。

【0306】

4 - プロモメチル - 2 - クロロ - ベンゾニトリル

【化88】



2 - クロロ - 4 - メチル - ベンゾニトリル (17.3 g) を、テトラクロロメタン (50 ml) に溶解し、そして還流下で加熱した。N - プロモスクシンイミド (24.3 g) 及び 2 , 2' - アゾビス (2 - メチルプロピオニトリル) (7.48 g) の混合物を、5 回に分けて 1 時間かけて加えた。反応混合物を還流下で、更に 3 時間加熱した。冷却した反応混合物を Celite パッドを通して濾過した。濾液を飽和の NaHCO₃ (100 ml) 水溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、そして溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物をテトラヒドロフラン (200 ml) に溶解し、氷浴で 0 度に冷却した。亜リン酸ジエチル (88.0 ml) を加え、次いで N , N - ディソプロピルエチルアミン (117.0 ml) を加えた。冷却浴を取り除き、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を 5

50

0 % の NaHCO₃ 水溶液 (400 ml) 中に注ぎ、ジエチルエーテル (400 ml) で抽出した。有機層を分離し、50 % の NaHCO₃ 水溶液 (200 ml)、水 (200 ml) で洗浄し、次いで、MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物を、n-ヘプタン / �酢酸エチル = 19 / 1 の溶離液を用いたシリカゲル上で精製し、4 - ブロモメチル - 2 - クロロ - ベンゾニトリル (13.0 g) を固体として得た。

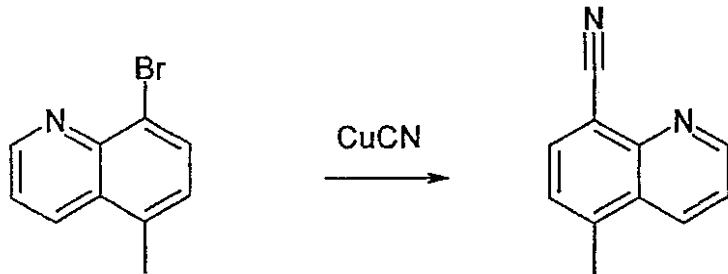
C₈H₅BrClN (230.49), R_f (n-ヘプタン / �酢酸エチル = 4 / 1) = 0.31。

【0307】

8 - メチル - キノリン - 5 - カルボニトリル

【化89】

10



8 - ブロモ - 5 - メチル - キノリン (4.0 g) 及びシアン化銅 (I) (1.69 g) をジメチルホルムアミド (16 ml) に溶解し、そしてマイクロウエーブ照射下、200 で 30 分間攪拌した。冷却した反応混合物を 2 N の HCl (50 ml) 中に注ぎ、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を 2 N の HCl (50 ml) 及びブライン (30 ml) で洗浄し、次いで MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物を、n-ヘプタン / 酢酸エチル = 2 / 1 の溶離液を用いたシリカゲル上で精製し、8 - メチル - キノリン - 5 - カルボニトリル (3.0 g) を得た。

20

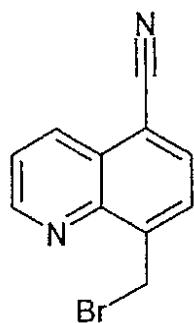
C₁₁H₈N₂ (168.20), R_f (n-ヘプタン / 酢酸エチル = 4 / 1) = 0.20。

【0308】

8 - ブロモメチル - キノリン - 5 - カルボニトリル

【化90】

30



4 - ブロモメチル - 2 - クロロ - ベンゾニトリルの項で記載した方法に従い、8 - ブロモメチル - キノリン - 5 - カルボニトリルを、8 - メチル - キノリン - 5 - カルボニトリルから得た。

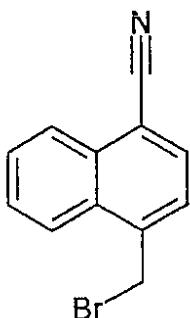
40

C₁₁H₇BrN₂ (247.10), R_f (n-ヘプタン / 酢酸エチル = 4 / 1) = 0.24。

【0309】

4 - ブロモメチル - ナフタレン - 1 - カルボニトリル

【化91】



10

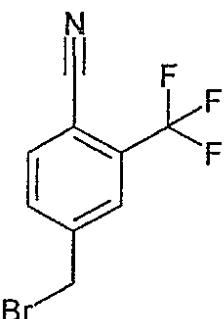
4 - ブロモメチル - 2 - クロロ - ベンゾニトリルの項で記載した方法に従い、4 - ブロモメチル - ナフタレン - 1 - カルボニトリルを、市販の 1 - シアノ - 4 - メチルナフタレンから得た。

C₁₂H₈BrN (246.11), R_f (n - ヘプタン / 酢酸エチル = 4 / 1) = 0.38。

【0310】

4 - ブロモメチル - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル

【化92】



20

4 - ブロモメチル - 2 - クロロ - ベンゾニトリルの項で記載した方法に従い、4 - ブロモメチル - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリルを、市販の 4 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) - ベンゾニトリルから得た。

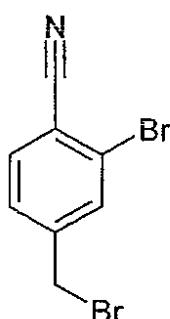
30

C₉H₅BrF₃N (264.05), R_f (n - ヘプタン / 酢酸エチル = 4 / 1) = 0.25。

【0311】

2 - ブロモ - 4 - ブロモメチル - ベンゾニトリル

【化93】



40

4 - ブロモメチル - 2 - クロロ - ベンゾニトリルの項で記載した方法に従い、2 - ブロモ - 4 - ブロモメチル - ベンゾニトリルを、市販の 2 - ブロモ - 4 - メチル - ベンゾニトリルから得た。

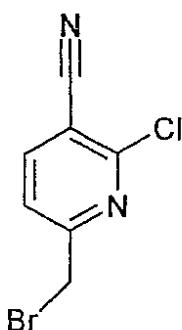
C₈H₅Br₂N (274.94), R_f (n - ヘプタン / 酢酸エチル = 4 / 1) = 0.30。

【0312】

50

6 - プロモメチル - 2 - クロロ - ニコチノニトリル

【化94】



10

4 - プロモメチル - 2 - クロロ - ベンゾニトリルの項で記載した方法に従い、6 - プロモメチル - 2 - クロロ - ニコチノニトリルを、市販の 2 - クロロ - 6 - メチル - ニコチノニトリルから得た。

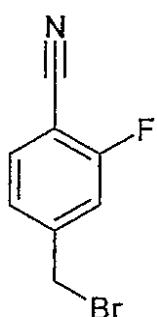
C₇H₄BrCN₂ (231.48), R_f (n - ヘプタン / 酢酸エチル = 1 / 1) = 0.48。

【0313】

4 - プロモメチル - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル

【化95】

20



4 - プロモメチル - 2 - クロロ - ベンゾニトリルの項で記載した方法に従い、4 - プロモメチル - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルを、市販の 2 - フルオロ - 4 - メチル - ベンゾニトリルから得た。

C₈H₅BrFN (214.04), R_f (n - ヘプタン / 酢酸エチル = 4 / 1) = 0.25。

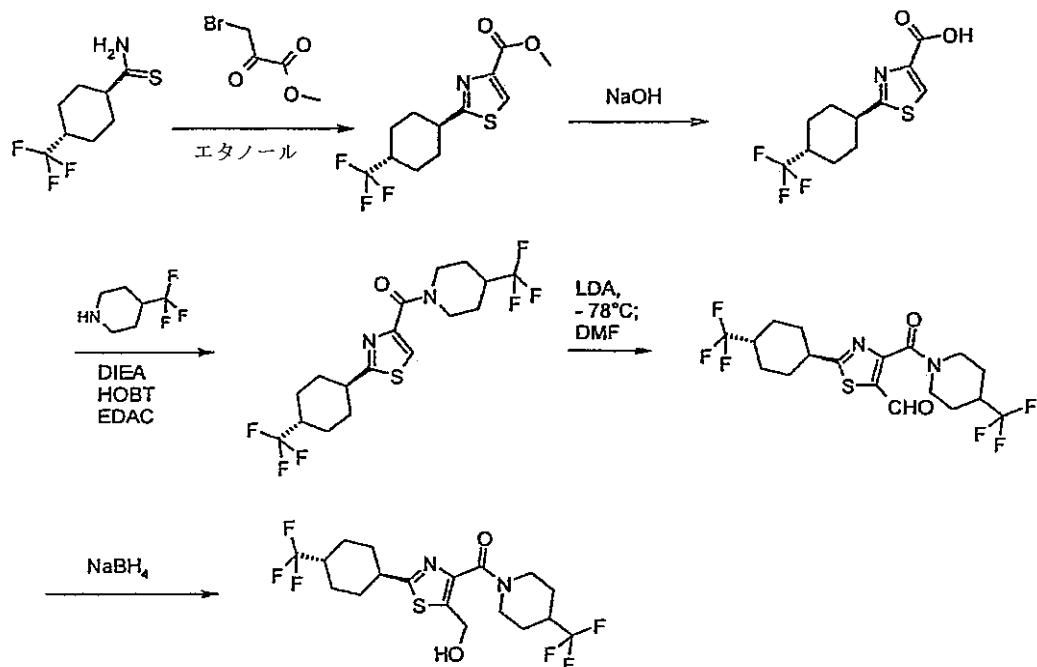
【0314】

方法Kに従ったビルディングブロックの合成

[5 - ヒドロキシメチル - 2 - (トランス - 1, 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 4 - イル] - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン

30

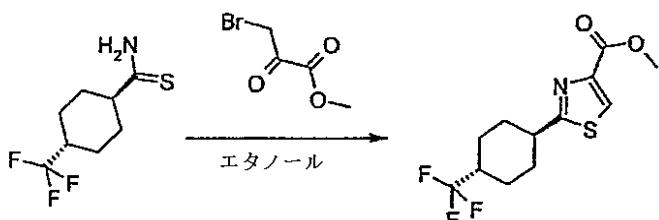
【化96】



【0315】

2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

【化97】



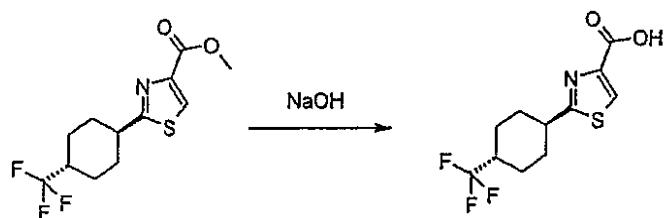
トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキサンカルボチオ酸アミド (5 . 2 g) のエタノール (8 0 mL) 溶液に、プロモピルビン酸メチル (3 . 4 mL) を滴下しながら加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、減圧下で濃縮し、次いで酢酸エチル (1 0 0 mL) を加えた。得られた懸濁液を 0 °C で 4 5 分間攪拌し、固体物を濾過し、ヘプタン及びジイソプロピルエーテルで洗浄し、2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエス테ル (5 . 7 g) を白色固体として得た。

C 12 H 14 F 3 N O 2 S (293 . 31) , M S (E S I) : 294 (M + H⁺) 。

【0316】

2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - チアゾール - 4 - カルボン酸

【化98】



2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - チアゾール - 4 -

50

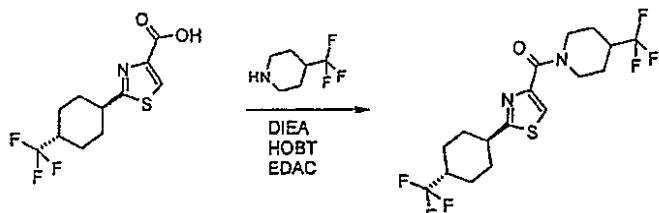
カルボン酸メチルエステル(6.2g)のエタノール(70mL)の溶液に、0で、1Mの水酸化ナトリウム水溶液(32mL)を加えた。得られた混合物を1時間攪拌し、温度を室温まで温まるにまかせた。1Mの水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を更に加え、混合物を室温で15分間攪拌した。水(150mL)を加え、反応混合物を酢酸エチル(20mL)で抽出した。水層を飽和のKHSO₄水溶液で酸性化し、酢酸エチルで数回抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-(トランス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-チアゾール-4-カルボン酸(4.6g)をベージュ色の固体として得た。

C₁₁H₁₂F₃N₀2S(279.28), MS(EI): 279(M⁺)。

【0317】

[2-(トランス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-チアゾール-4-イル]-[4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イル]-メタノン

【化99】



10

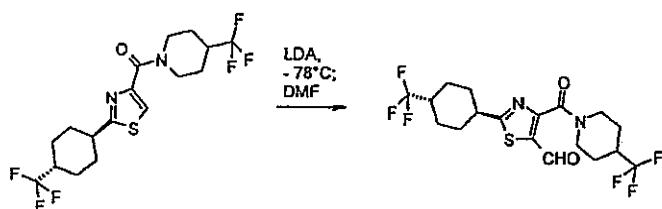
2-(トランス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-チアゾール-4-カルボン酸(17.8g)のジクロロメタン(700mL)溶液に、4-トリフルオロメチルピペリジン塩酸塩(12.1g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(33mL)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(16g)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.3g)を加えた。得られた混合物を室温で7時間攪拌した。反応液の体積を減圧下で半分に減らし、そして混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の生成物を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(ヘプタン100/ヘプタン/酢酸エチル=50/50の勾配溶離液)により精製し、2-(トランス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-チアゾール-4-カルボン酸(2.2g)を白色固体として得た。

C₁₇H₂₀F₆N₂O₅(414.42), MS(EI): 415(M+H⁺)。

【0318】

2-(トランス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-4-[4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-カルボニル]-チアゾール-5-カルバルデヒド

【化100】



30

40

2-(トランス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-チアゾール-4-カルボン酸(22g)のテトラヒドロフラン(300mL)の溶液に、-78で、2Mのリチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン/ヘプタン溶液(47.8mL)を滴下しながら加えた。得られた混合物を-78で5分間攪拌し、無水のジメチルホルムアミド(11.7mL)を加えた。得られた反応混合物を-78で15分間攪拌した。酢酸エチル(5mL)及び水(2mL)を加え、そして温度を室温まで温めまるにまかせた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグ

50

ネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の生成物を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(ヘプタン 100 ヘプタン / 酢酸エチル = 50 / 50 の勾配溶離液)により精製し、2-(トランス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-カルボニル)-チアゾール-5-カルバルデヒド(16.8 g)を白色固体として得た。

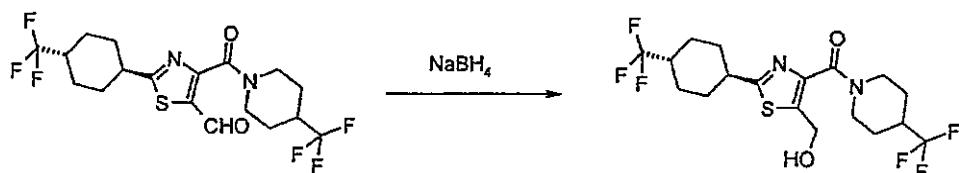
C₁₈H₂₀F₆N₂O₂S (442.43), MS (ESI) : 443 (M + H⁺)。

【0319】

[5-ヒドロキシメチル-2-(トランス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-チアゾール-4-イル]-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イル)-メタノン

10

【化101】



2-(トランス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-カルボニル)-チアゾール-5-カルバルデヒド(5 g)のメタノール(90 mL)溶液に、0で、ナトリウムボロヒドリド(427 mg)を加えた。混合物を0で15分間攪拌し、酢酸エチル / 水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、[5-ヒドロキシメチル-2-(トランス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-チアゾール-4-イル]-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イル)-メタノン(5 g)を無色のゴム状物質として得た。

20

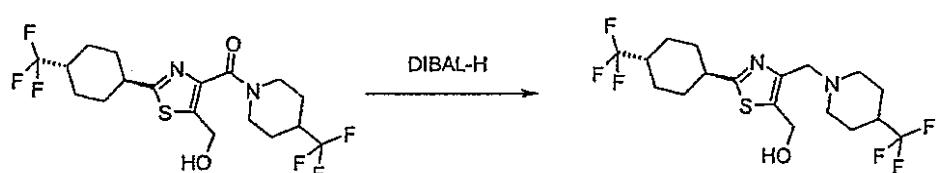
C₁₈H₂₂F₆N₂O₂S (444.41), MS (ESI) : 445.0 (M + H⁺)。

【0320】

[2-(トランス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イル]-メタノン

30

【化102】



[5-ヒドロキシメチル-2-(トランス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-チアゾール-4-イル]-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イル)-メタノン(5 g)のテトラヒドロフラン(50 mL)の溶液に、室温で、1 Mのジイソブチルアルミニウムヒドリドのテトラヒドロフラン溶液(10 mL)を加えた。得られた混合物を室温で30分間攪拌した。更に、1 Mのジイソブチルアルミニウムヒドリドのテトラヒドロフラン溶液(11.5 mL)を加え、そして混合物を室温で45分間攪拌した。出発物質が残っていたので、追加の1 Mのジイソブチルアルミニウムヒドリドの溶液(23 mL)を加え、そして混合物を室温で1時間攪拌した。出発物質が残っていたので、追加の1 Mのジイソブチルアルミニウムヒドリドの溶液(10 mL)を加え、そして混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下で一部除去し、混合物を冷NaHSO₄水溶液及びジクロロメタン上に注いだ。反応混合物をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテル / ヘプタン中で摩碎し、そして濾過し、[2-(トランス-1,4-トリフル

40

50

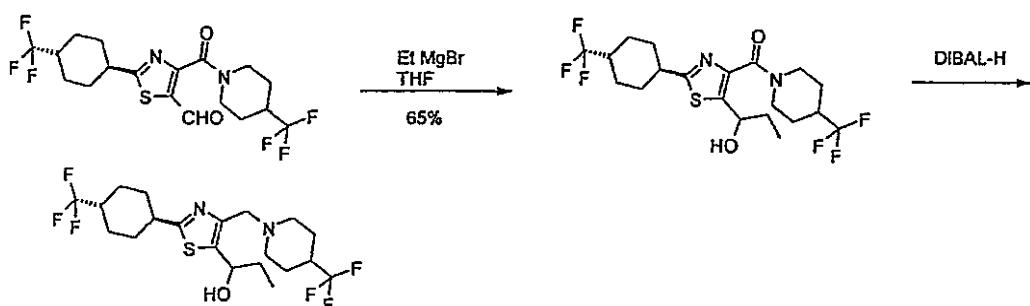
オロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - メタノール (1.75 g) を白色固体として得た。
C₁₈H₂₄F₆N₂O₅ (430.46), MS (ESI) : 431.1 (M + H⁺)

。

【0321】

1 - [2 - (トランス - 1, 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロパン - 1 - オール

【化103】

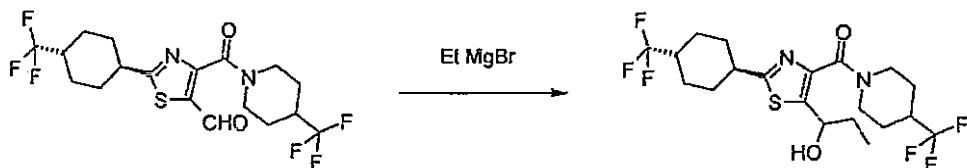


10

【0322】

[5 - (1 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - (トランス - 1, 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 4 - イル] - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン

【化104】



20

2 - (トランス - 1, 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - カルボニル) - チアゾール - 5 - カルバルデヒド (0.67 g) のテトラヒドロフラン (6 mL) の溶液に、0 度で、1 M のエチルマグネシウムプロミド溶液 (1.5 mL) を加えた。得られた混合物を 0 度で 35 分間攪拌した。1 M のエチルマグネシウムプロミド溶液 (0.5 mL) を更に加えた。0 度で 10 分後、反応混合物を酢酸エチル / 飽和の塩化アンモニウム水溶液上に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の生成物を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ヘプタン / 酢酸エチル = 99 / 1

50 / 50 の勾配溶離液) により精製し、[5 - (1 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - (トランス - 1, 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 4 - イル] - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン (0.5 g) を無色のゴム状物質として得た。

C₂₀H₂₆F₆N₂O₂S (472.50), MS (ESI) : 473.2 (M + H⁺)
。

30

【0323】

1 - [2 - (トランス - 1, 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロパン - 1 - オール

40

【化105】



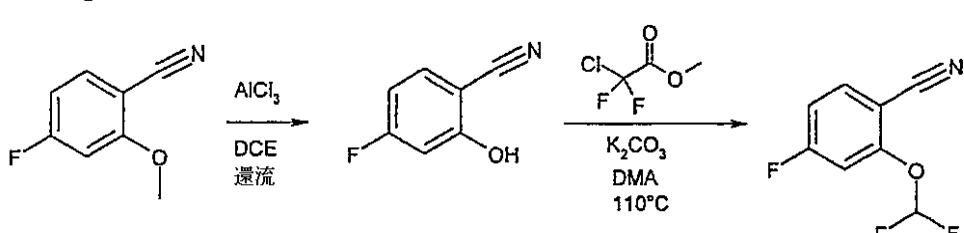
[5 - (1 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - チアゾール - 4 - イル] - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン (5 . 9 g) のテトラヒドロフラン (60 mL) の溶液に、室温で、1 M のジイソブチルアルミニウムヒドリドのテトラヒドロフラン溶液 (15 mL) を加えた。得られた混合物を室温で30分間攪拌した。1 M のジイソブチルアルミニウムヒドリドのテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) を更に加え、混合物を室温で1時間攪拌した。出発物質が残留していたので、1 M のジイソブチルアルミニウムヒドリドの溶液 (5 mL) を追加して加え、混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を NaHSO₄ 水溶液及びジクロロメタン上に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (ヘプタン / �酢酸エチル = 90 / 10 50 / 50 の勾配溶離液) により精製し、1 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロパン - 1 - オール (3 . 5 g) を得た。
10
C₂₀H₂₈F₆N₂O₅ (458 . 51), MS (ESI) : 459 . 1 (M + H⁺)
20

【0324】

方法 L に従ったビルディングブロックの合成

2 - ジフルオロメトキシ - 4 - フルオロ - ベンゾニトリル

【化106】



4 - フルオロ - 2 - メトキシ - ベンゾニトリルを、以前の刊行物 (JP 9143139号) に従って調製した。4 - フルオロ - 2 - メトキシ - ベンゾニトリル (1 g) のジクロロエタン (15 mL) 溶液に、三塩化アルミニウム (1 . 1 g) を加えた。得られた混合物を1日間還流し、次いで徐々に水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を10%の水酸化ナトリウム水溶液で2回洗浄した。合わせた塩基性層を酢酸エチルで2回洗浄し、濃塩酸水溶液で酸性にし、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、4 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル (0 . 78 g) を白色固体として得た。
30
40

C₇H₄FNO (137 . 11), MS (ESI) : 138 . 17 (M + H⁺)。

4 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル (4 . 6 g) の無水ジメチルアセトアミド (15 mL) の溶液に、クロロジフルオロ酢酸メチル (6 . 8 g) 及び炭酸カリウム (6 . 5 g) を加えた。得られた混合物を通してアルゴンを泡立たせて脱気し、110度で2時間加熱し、次いでクロロジフルオロ酢酸メチル (6 . 5 g) 及び炭酸カリウム (6 . 5 g) を追加して加えた。得られた混合物を110度で更に1時間加熱し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、1 M の水酸化ナトリウム水溶液で2回、次いで水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗
50

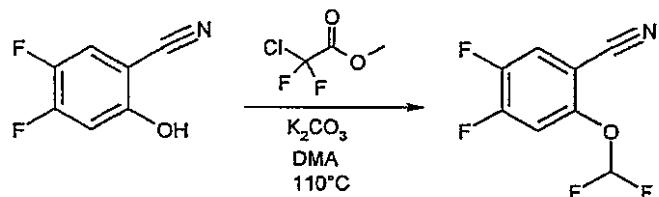
製の生成物を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（ヘプタン 100 ヘプタン / 酢酸エチル = 80 / 20 の勾配溶離液）により精製し、2 - ジフルオロメトキシ - 4 - フルオロ - ベンゾニトリル（4.78 g）を黄色みを帯びた液体として得た。

C₈H₄F₃N_O (187.12), MS (ESI) : 188.0 (M + H⁺)。

【0325】

2 - ジフルオロメトキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - ベンゾニトリル

【化107】



市販の 4 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル（1 g）の無水ジメチルアセトアミド溶液（5 mL）の溶液に、クロロジフルオロ酢酸メチル（1.3 g）及び炭酸カリウム（1.28 g）を加えた。得られた混合物を通してアルゴンを泡立たせて脱気し、そして 110°で 1.5 時間加熱し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、1 M の水酸化ナトリウム水溶液で 2 回、次いで水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の生成物を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（ヘプタン 100 ヘプタン / 酢酸エチル = 80 / 20 の勾配溶離液）により精製し、2 - ジフルオロメトキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - ベンゾニトリル（0.42 g）を黄色みを帯びた液体として得た。

C₈H₃F₄N_O (205.11), MS (EI) : 205 (M⁺)。

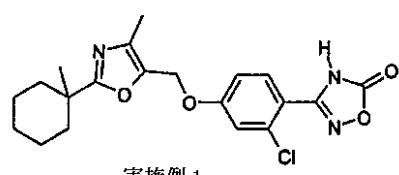
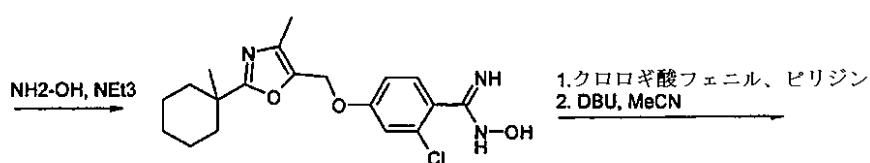
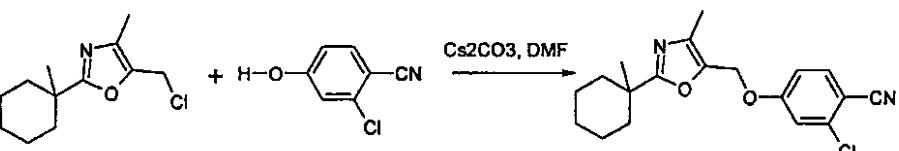
【0326】

以下の実施例の物質を、方法 A に従って製造した。

【実施例 1】

3 - { 2 - クロロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化108】



実施例 1

【0327】

2 - クロロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イルメトキシ] - ベンゾニトリル

10

20

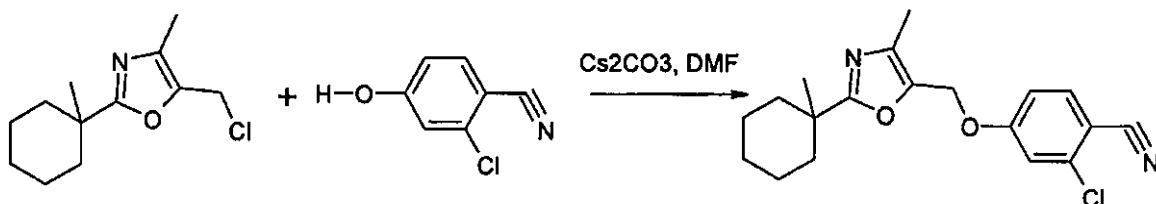
20

30

40

50

【化109】



2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル (1.70 g) のジメチルホルムアミド (25 ml) の溶液に、5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシリル) - オキサゾール (1.68 g) 及び炭酸セシウム (4.80 g) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。次いで酢酸エチル (100 ml) を加え、混合物を水及びブライン (40 ml) で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。得られた粗製の物質を逆相 HPLC により精製し、2 - クロロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシリル) - オキサゾール - 5 - イルメトキシ] - ベンゾニトリル (1.24 g) を非晶性の凍結乾燥物として得た。

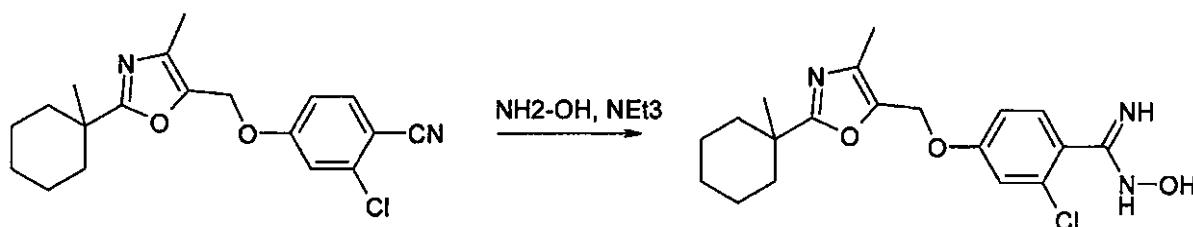
C₁₉H₂₁C₁N₂O₂ (344.84), MS (ESI) : 345.2 (M + H⁺)

。

【0328】

2 - クロロ - N - ヒドロキシ - 4 - [4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシリル) - オキサゾール - 5 - イルメトキシ] - ベンズアミジン

【化110】



2 - クロロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシリル) - オキサゾール - 5 - イルメトキシ] - ベンゾニトリル (1.24 g) を、テトラヒドロフラン (20 ml) 及びメタノール (20 ml) の混合物に溶解した。ヒドロキシリルアミン塩酸塩 (5.0 g) を加え、次いでトリエチルアミン (10.0 ml) を加えた。反応混合物を65度で終夜攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、そして得られた残留物を水に注ぎ、酢酸エチルで5回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、そして溶媒を減圧下で蒸発させ、2 - クロロ - N - ヒドロキシ - 4 - [4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシリル) - オキサゾール - 5 - イルメトキシ] - ベンズアミジン (1.39 g) を油状物質として得た。

C₁₉H₂₄C₁N₃O₃ (377.87), MS (ESI) : 378.2 (M + H⁺)

。

【0329】

3 - {2 - クロロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシリル) - オキサゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル} - 4H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン

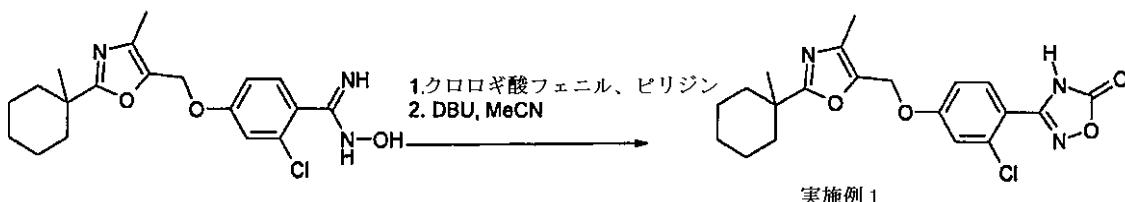
10

20

30

40

【化111】



2 - クロロ - N - ヒドロキシ - 4 - [4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシリ) - オキサゾール - 5 - イルメトキシ] - ベンズアミジン (1 . 39 g) を、ジクロロメタン (10 ml) に溶解した。ピリジン (0 . 36 ml) 及びクロロギ酸フェニル (0 . 56 ml) を加え、混合物を室温で 10 分間攪拌した。混合物にアセトニトリル (30 ml) を加えて稀釈し、1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (2 . 75 ml) を加えた。混合物を室温で 10 分間攪拌した。混合物を減圧下で蒸発させ、得られた粗製の物質を逆相 HPLC により精製して、3 - { 2 - クロロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシリ) - オキサゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン (950 mg) を、非晶性の凍結乾燥物として得た。

C₂₀H₂₂C₁N₃O₄ (403 . 87) , MS (ESI) : 404 . 1 (M + H⁺)
。

10

20

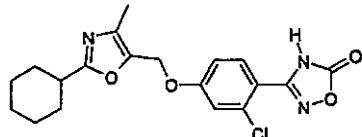
30

【0330】

〔実施例2〕

3 - [2 - クロロ - 4 - (2 - シクロヘキシリ - 4 - メチル - オキサゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化112】



実施例 1 に記載した方法に従い、3 - [2 - クロロ - 4 - (2 - シクロヘキシリ - 4 - メチル - オキサゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、5 - クロロメチル - 2 - シクロヘキシリ - 4 - メチル - オキサゾール及び市販の 2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンゾニトリルから得た。

C₁₉H₂₀C₁N₃O₄ (389 . 84) , MS (ESI) : 390 . 2 (M + H⁺)
。

40

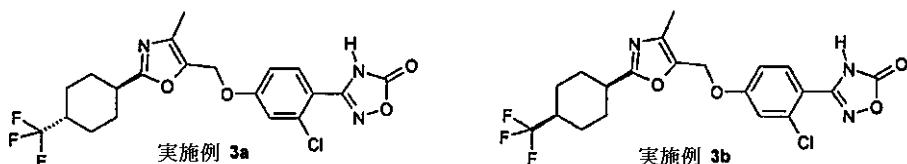
【0331】

〔実施例3〕

3 - { 2 - クロロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリ) - オキサゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン : 3a 及び

3 - { 2 - クロロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (シス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリ) - オキサゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン : 3b

【化 1 1 3 】



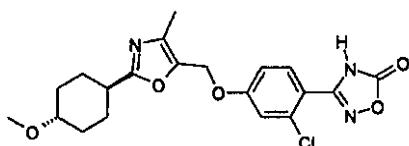
実施例 1 で記載した方法に従い、シス及びトランスの 3 - [2 - クロロ - 4 - (2 - シクロヘキシリル - 4 - メチル - オキサゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オンの混合物を、5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (シス / トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - オキサゾールから得た。ジアステレオマーは、キラル相 Chiralpak AD-H/45 上で、n - ヘプタン / エタノール / メタノール = 10 / 1 / 1 + 0 . 1 % トリフルオロ酢酸で溶離するクロマトグラフィーにより分離し、3 - { 2 - クロロ - 4 - [トランス - 1 , 4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - オキサゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン : 3 a [C 2 0 H 1 9 C 1 F 3 N 3 O 4 (4 5 7 . 8 4) , M S (E S I) : 4 5 8 . 1 (M + H ⁺) , R t = 4 8 . 4 m i n] 、及び 3 - { 2 - クロロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (シス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - オキサゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン : 3 b [C 2 0 H 1 9 C 1 F 3 N 3 O 4 (4 5 7 . 8 4) , M S (E S I) : 4 5 8 . 1 (M + H ⁺) , R t = 8 . 6 m i n] を得た

[0 3 3 2]

[实施例 4]

3 - { 2 - クロ口 - 4 - [2 - (トランス - 1 , 4 - メトキシ - シクロヘキシリ) - 4 - メチル - オキサゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化 1 1 4】



実施例1で記載した方法に従い、3-[2-クロロ-4-[2-(トランス-1,4-メトキシ-シクロヘキシル)-4-メチル-オキサゾール-5-イルメトキシ]-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを、5-クロロメチル-2-(トランス-1,4-メトキシ-シクロヘキシル)-4-メチル-オキサゾール、及び市販の2-クロロ-4-ヒドロキシ-ベンゾニトリルから得た。

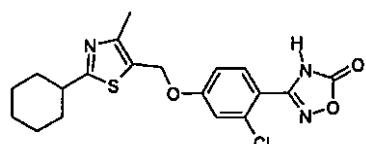
C 2 0 H 2 2 C 1 N 3 O 5 (4 1 9 . 8 7) . M S (E S I) : 4 2 0 . 1 (M + H +)

[0 3 3 3]

[実施例5]

3 - [2 - クロロ - 4 - (2 - シクロヘキシル - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化 1 1 5 】



実施例 1 に記載した方法に従い、3-[2-クロロ-4-(2-シクロヘキシル-4-メチル-チアゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを、5-クロロメチル-2-シクロヘキシル-4-メチル-チアゾール、及び市販の2-クロロ-4-ヒドロキシ-ベンゾニトリルから得た。

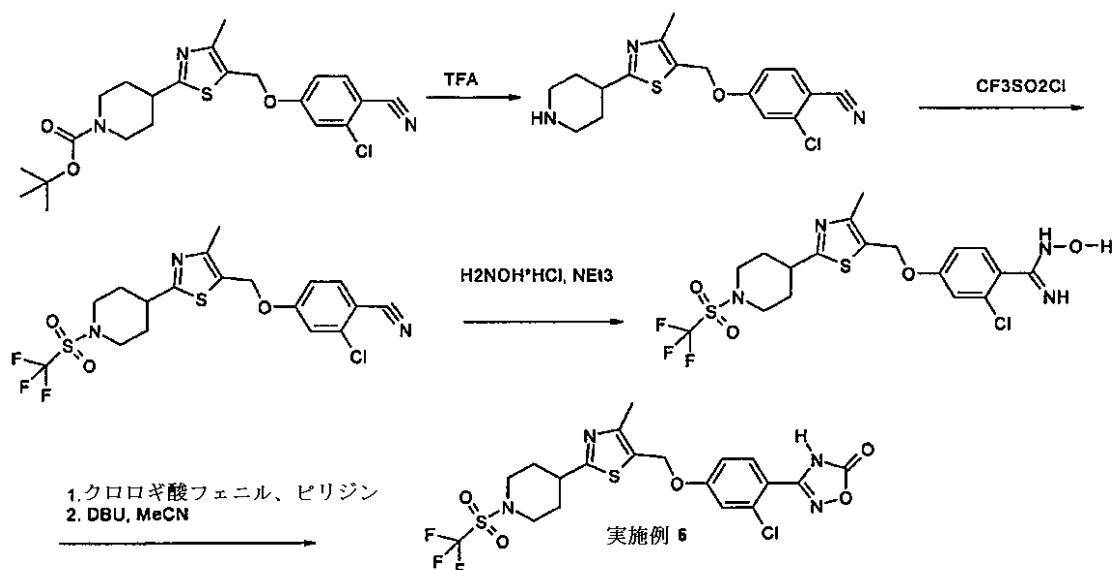
C₁₉H₂₀C₁N₃O₃S (405.91), MS (ESI) : 406.1 (M + H⁺)。

【0334】

【実施例 6】

3-[2-クロロ-4-[4-メチル-2-(1-トリフルオロメタンスルホニル-ビペリジン-4-イル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン 10

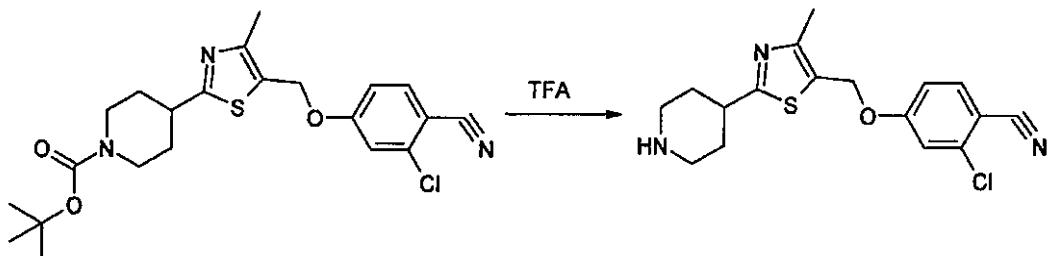
【化116】



【0335】

2-クロロ-4-(4-メチル-2-ピペリジン-4-イル-チアゾール-5-イルメトキシ)-ベンゾニトリル 30

【化117】



4-[5-(3-クロロ-4-シアノ-フェノキシメチル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (4.5 g) (実施例 1 に記載した方法に従い、4-(5-クロロメチル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、及び市販の2-クロロ-4-ヒドロキシ-ベンゾニトリルから誘導した) をジクロロメタン (100 ml) に溶解した。トリフルオロ酢酸 (20 ml) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル (200 ml) に溶解し、飽和のNaHCO₃水溶液で3回洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、2-クロロ-4-(4-メチル-2-ピペリジン-4-イル-チアゾール-5-イルメトキシ)-ベンゾニトリル (3.5 g) を無色の固体として得た。 40

10

20

30

40

50

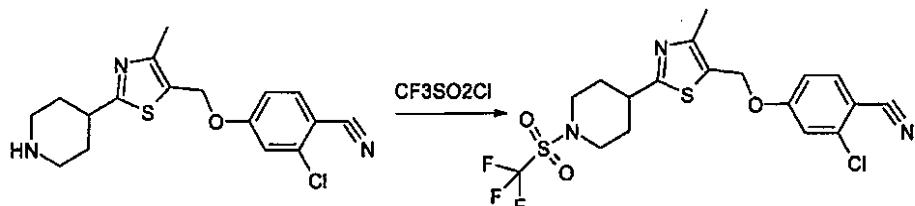
C 17 H 18 Cl N 3 O S (347.87) , M S (E S I) : 348.0 (M + H⁺)

。

【 0336 】

2 - クロロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (1 - トリフルオロメタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - ベンゾニトリル

【 化 118 】



10

2 - クロロ - 4 - (4 - メチル - 2 - ピペリジン - 4 - イル - チアゾール - 5 - イルメトキシ) - ベンゾニトリル (500 mg) を、ジクロロメタン (20 ml) に溶解した。N , N - デイソプロピルエチルアミン (0 . 25 ml) 及びジメチルアミノピリジン (50 mg) を加えた。次いで、トリフルオロメタンスルホニルクロリド (0 . 26 ml) を、氷冷反応混合物に加えた。冷却浴を取り除き、そして反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を飽和の NaHCO₃ 水溶液 (10 ml) で洗浄し、次いで MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。得られた粗製の物質を逆相 HPLC により精製し、2 - クロロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (1 - トリフルオロメタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - ベンゾニトリル (350 mg) を非晶性の固体として得た。

C 18 H 17 Cl F 3 N 3 O 3 S 2 (479.93) , M S (E S I) : 479.9 (M + H⁺) 。

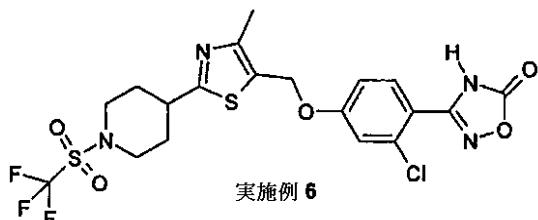
【 0337 】

3 - { 2 - クロロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (1 - トリフルオロメタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【 化 119 】

20

30



実施例 6

実施例 1 に記載した方法に従い、3 - { 2 - クロロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (1 - トリフルオロメタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、2 - クロロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (1 - トリフルオロメタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - ベンゾニトリルから得た。

C 19 H 18 Cl F 3 N 4 O 5 S 2 (538.96) , M S (E S I) : 539.3 (M + H⁺) 。

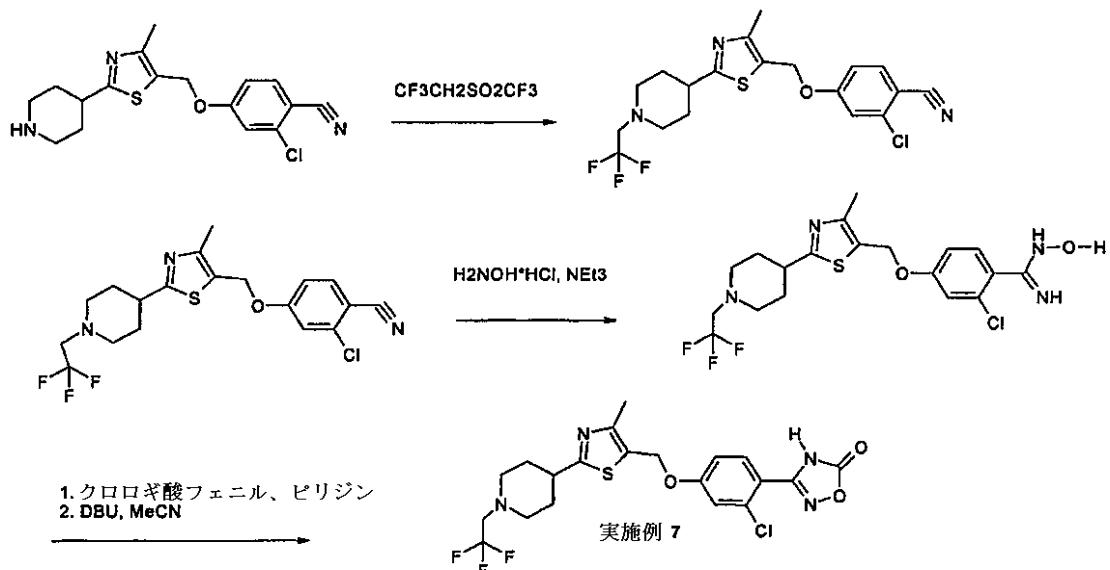
【 0338 】

【 実施例 7 】

3 - (2 - クロロ - 4 - { 4 - メチル - 2 - [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ピペリジン - 4 - イル] - チアゾール - 5 - イルメトキシ } - フェニル) - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

40

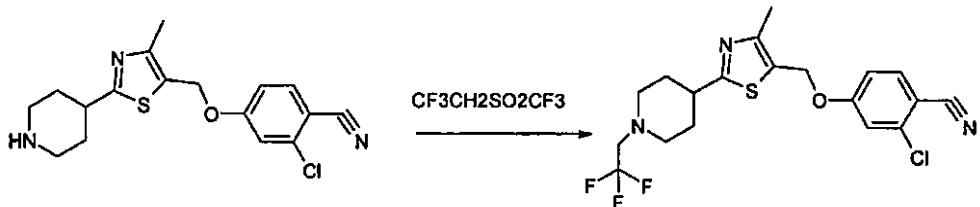
【化 1 2 0】



【 0 3 3 9 】

2 - クロロ - 4 - { 4 - メチル - 2 - [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ピペリジン - 4 - イル] - チアゾール - 5 - イルメトキシ } - ベンゾニトリル

【化 1 2 1】



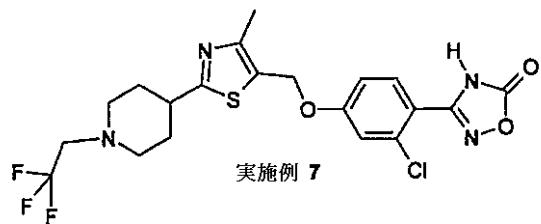
2 - クロロ - 4 - (4 - メチル - 2 - ピペリジン - 4 - イル - チアゾール - 5 - イルメトキシ) - ベンゾニトリル (710 mg) を、テトラヒドロフラン (20 ml) に溶解した。N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 55 ml) 及び 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル - トリフルオロメタンスルホネート (710 mg) を加え、そして反応混合物を還流下で 2 時間加熱した。冷却した反応混合物に酢酸エチル (100 ml) を加えて希釈し、水及びブライン (20 ml) で洗浄し、次いで Mg SO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、粗製の 2 - クロロ - 4 - { 4 - メチル - 2 - [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ピペリジン - 4 - イル] - チアゾール - 5 - イルメトキシ } - ベンゾニトリル (1 . 0 g) を得た。

C 1 9 H 1 9 C 1 F 3 N 3 O S (4 2 9 . 8 9) , M S (E S I) : 4 3 0 . 0 (M + H⁺) .

[0 3 4 0]

3 - (2 - クロロ - 4 - { 4 - メチル - 2 - [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ピペリジン - 4 - イル] - チアゾール - 5 - イルメトキシ } - フェニル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化122】



実施例 1 に記載した方法に従い、3 - { 2 - クロロ - 4 - { 4 - メチル - 2 - [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ピペリジン - 4 - イル] - チアゾール - 5 - イルメトキシ } - フェニル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、2 - クロロ - 4 - { 4 - メチル - 2 - [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ピペリジン - 4 - イル] - チアゾール - 5 - イルメトキシ } - ベンゾニトリルから得た。

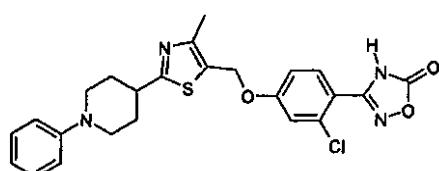
C₂₀H₂₀C₁F₃N₄O₃S (488.92), MS (ESI) : 489.1 (M + H⁺)。

【0341】

〔実施例8〕

3 - { 2 - クロロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (1 - フェニル - ピペリジン - 4 - イル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化123】



実施例 1 に記載した方法に従い、3 - { 2 - クロロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (1 - フェニル - ピペリジン - 4 - イル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、4 - (5 - クロロメチル - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - 1 - フェニル - ピペリジン、及び市販の 2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンゾニトリルから得た。

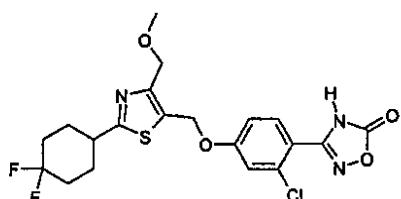
C₂₄H₂₃C₁N₄O₃S (482.99), MS (ESI) : 483.4 (M + H⁺)。

【0342】

〔実施例9〕

3 - { 2 - クロロ - 4 - [2 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 4 - メトキシメチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化124】



実施例 1 に記載した方法に従い、3 - { 2 - クロロ - 4 - [2 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 4 - メトキシメチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、5 - クロロメチル - 2 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 4 - メトキシメチル - チアゾール、及び市販の 2

10

20

30

40

50

- クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンゾニトリルから得た。

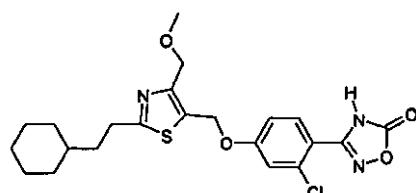
C₂₀H₂₀C₁F₂N₃O₄S (471.91), MS (ESI) : 472.4 (M + H⁺)。

【0343】

【実施例10】

3 - { 2 - クロロ - 4 - [2 - (2 - シクロヘキシリル - エチル) - 4 - メトキシメチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化125】



10

実施例1に記載した方法に従い、3 - { 2 - クロロ - 4 - [2 - (2 - シクロヘキシリル - エチル) - 4 - メトキシメチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、5 - クロロメチル - 2 - (2 - シクロヘキシリル - エチル) - 4 - メトキシメチル - チアゾール、及び市販の2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンゾニトリルから得た。

20

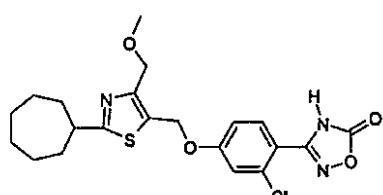
C₂₂H₂₆C₁N₃O₄S (463.99), MS (ESI) : 464.4 (M + H⁺)。

【0344】

【実施例11】

3 - [2 - クロロ - 4 - (2 - シクロヘプチル - 4 - メトキシメチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化126】



30

実施例1に記載した方法に従い、3 - [2 - クロロ - 4 - (2 - シクロヘプチル - 4 - メトキシメチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、5 - クロロメチル - 2 - シクロヘプチル - 4 - メトキシメチル - チアゾール、及び市販の2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンゾニトリルから得た。

40

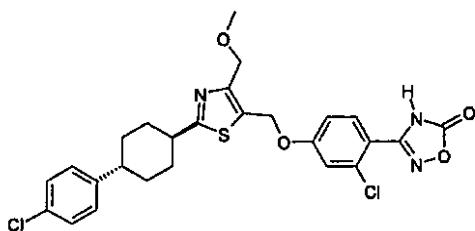
C₂₁H₂₄C₁N₃O₄S (449.96), MS (ESI) : 450.5 (M + H⁺)。

【0345】

【実施例12】

トランス - 3 - (2 - クロロ - 4 - { 2 - [4 - (4 - クロロ - フェニル) - シクロヘキシリル] - 4 - メトキシメチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ } - フェニル) - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化127】



実施例1に記載した方法に従い、トランス-3-[2-クロロ-4-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-シクロヘキシリ]-4-メトキシメチル-チアゾール-5-イルメトキシ}-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを、トランス-5-クロロメチル-2-[4-(4-クロロ-フェニル)-シクロヘキシリ]-4-メトキシメチル-チアゾール、及び市販の2-クロロ-4-ヒドロキシ-ベンゾニトリルから得た。

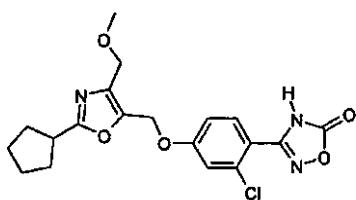
C₂₆H₂₅C₁₂N₃O₄S (546.48), MS (ESI) : 546.4 (M + H⁺)。

【0346】

〔実施例13〕

3-[2-クロロ-4-(2-シクロペンチル-4-メトキシメチル-オキサゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

【化128】



実施例1に記載した方法に従い、3-[2-クロロ-4-(2-シクロペンチル-4-メトキシメチル-オキサゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを、5-クロロメチル-2-シクロペンチル-4-メトキシメチル-オキサゾール、及び市販の2-クロロ-4-ヒドロキシ-ベンゾニトリルから得た。

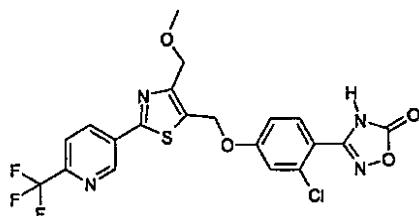
C₁₉H₂₀C₁N₃O₅ (405.84), MS (ESI) : 406.1 (M + H⁺)。

【0347】

〔実施例14〕

3-{2-クロロ-4-[4-メトキシメチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

【化129】



実施例1に記載した方法に従い、3-{2-クロロ-4-[4-メトキシメチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを、5-(5-クロロメ

10

20

30

40

50

チル - 4 - メトキシメチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - トリフルオロメチル - ピリジン、及び市販の 2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンゾニトリルから得た。

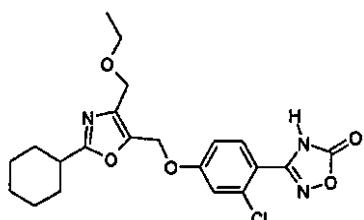
C₂₀H₁₄C₁F₃N₄O₄S (498.87), MS (ESI) : 499.3 (M+H⁺)。

【0348】

〔実施例15〕

3 - [2 - クロロ - 4 - (2 - シクロヘキシル - 4 - エトキシメチル - オキサゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化130】



実施例1に記載した方法に従い、3 - [2 - クロロ - 4 - (2 - シクロヘキシル - 4 - エトキシメチル - オキサゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、5 - クロロメチル - 2 - シクロヘキシル - 4 - エトキシメチル - オキサゾール、及び市販の 2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンゾニトリルから得た。

C₂₁H₂₄C₁N₃O₅ (433.90), MS (ESI) : 434.2 (M+H⁺)

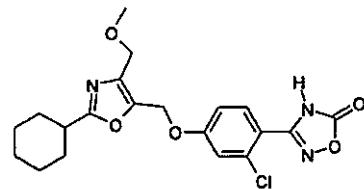
。

【0349】

〔実施例16〕

3 - [2 - クロロ - 4 - (2 - シクロヘキシル - 4 - メトキシメチル - オキサゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化131】



実施例1に記載した方法に従い、3 - [2 - クロロ - 4 - (2 - シクロヘキシル - 4 - メトキシメチル - オキサゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、5 - クロロメチル - 2 - シクロヘキシル - 4 - メトキシメチル - オキサゾール、及び市販の 2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンゾニトリルから得た。

C₂₀H₂₂C₁N₃O₅ (419.87), MS (ESI) : 420.1 (M+H⁺)

。

【0350】

〔実施例17〕

3 - [2 - クロロ - 4 - (2 - シクロヘプチル - 4 - メトキシメチル - オキサゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン

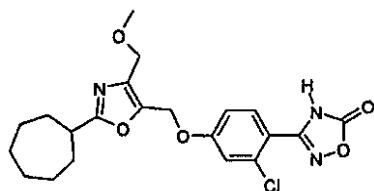
10

20

30

40

【化132】



実施例1に記載した方法に従い、3-[2-クロロ-4-(2-シクロヘプチル-4-メトキシメチル-オキサゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを、5-クロロメチル-2-シクロヘプチル-4-メトキシメチル-オキサゾール、及び市販の2-クロロ-4-ヒドロキシ-ベンゾニトリルから得た。
10

C₂₁H₂₄C₁N₃O₅(433.90), MS(ESI): 434.1(M+H⁺)

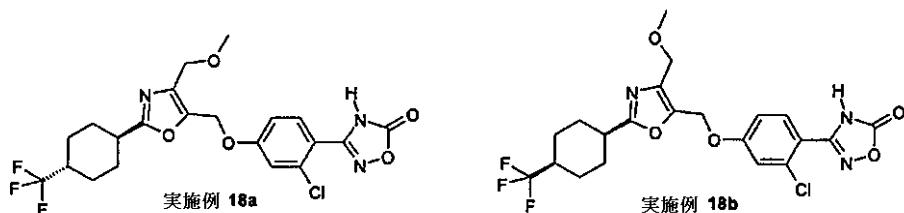
。

【0351】

〔実施例18〕

トランス-3-{2-クロロ-4-[4-メトキシメチル-2-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン: 18a 及び
シス-3-{2-クロロ-4-[4-メトキシメチル-2-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン: 18b
20

【化133】



実施例1に記載した方法に従い、シス及びトランスの3-{2-クロロ-4-[4-メトキシメチル-2-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンの混合物を、シス/トランス-5-クロロメチル-4-メトキシメチル-2-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-オキサゾールから得た。ジアステレオマーは、キラル相Chiralpak AD-H/45上で、n-ヘプタン/メタノール/エタノール=10/1/1+0.1%トリフルオロ酢酸で溶離するクロマトグラフィーにより分離し、トランス-3-{2-クロロ-4-[4-メトキシメチル-2-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン: 18a [C₂₁H₂₁C₁F₃N₃O₅(487.87)], MS(ESI): 488.2(M+H⁺), R_t=24.5 min]、及びシス-3-{2-クロロ-4-[4-メトキシメチル-2-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン: 18b [C₂₁H₂₁C₁F₃N₃O₅(487.87)], MS(ESI): 488.2(M+H⁺), R_t=8.0 min]を得た。
40

【0352】

〔実施例19〕

3-[2-クロロ-4-(2-シクロヘキシル-4-モルホリン-4-イルメチルオキサゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

10

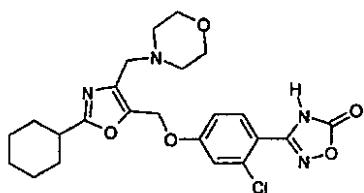
20

30

40

50

【化134】



実施例1に記載した方法に従い、3-[2-クロロ-4-(2-シクロヘキシリ-4-モルホリン-4-イルメチルオキサゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを、4-(5-クロロメチル-2-シクロヘキシリ-オキサゾール-4-イルメチル)-モルホリン、及び市販の2-クロロ-4-ヒドロキシ-ベンゾニトリルから得た。

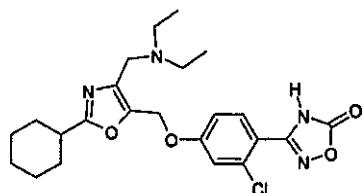
C₂₃H₂₇C₁N₄O₅(474.95), MS(ESI): 475.22(M+H⁺)。

【0353】

〔実施例20〕

3-[2-クロロ-4-(2-シクロヘキシリ-4-ジエチルアミノメチル-オキサゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

【化135】



実施例1に記載した方法に従い、3-[2-クロロ-4-(2-シクロヘキシリ-4-ジエチルアミノメチル-オキサゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを、(5-クロロメチル-2-シクロヘキシリ-オキサゾール-4-イルメチル)-ジエチル-アミン、及び市販の2-クロロ-4-ヒドロキシ-ベンゾニトリルから得た。

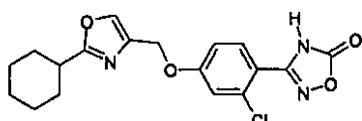
C₂₃H₂₉C₁N₄O₄(460.96), MS(ESI): 461.2(M+H⁺)。

【0354】

〔実施例21〕

3-[2-クロロ-4-(2-シクロヘキシリ-オキサゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

【化136】



実施例1に記載した方法に従い、3-[2-クロロ-4-(2-シクロヘキシリ-オキサゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを、2-シクロヘキシリ-4-ヨードメチル-オキサゾール(WO第2004075815号)、及び市販の2-クロロ-4-ヒドロキシ-ベンゾニトリルから得た。

C₁₈H₁₈C₁N₃O₄(375.81), MS(ESI): 376.1(M+H⁺)。

【0355】

〔実施例22〕

10

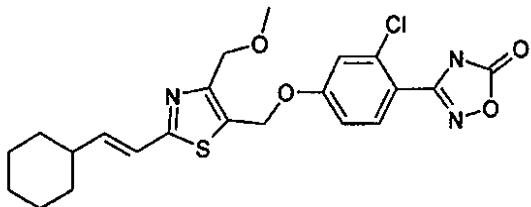
20

30

40

50

3 - { 2 - クロロ - 4 - [2 - (2 - シクロヘキシル - ビニル) - 4 - メトキシメチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン
【化 137】



10

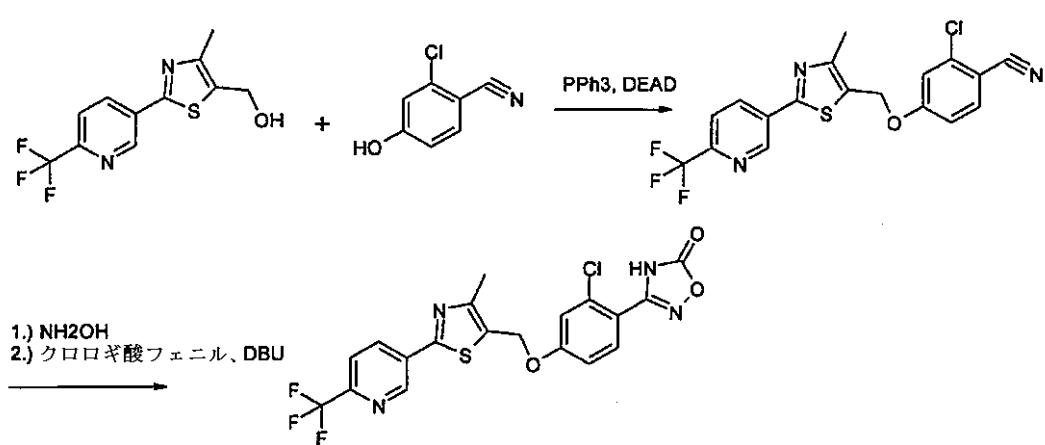
実施例 1 に記載した方法に従い、3 - { 2 - クロロ - 4 - [2 - (2 - シクロヘキシル - ビニル) - 4 - メトキシメチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、5 - クロロメチル - 2 - (2 - シクロヘキシル - ビニル) - 4 - メトキシメチル - チアゾール、及び市販の 2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンゾニトリルから得た。

C₂₂H₂₄C₁N₃O₄S (461.97), MS (ESI) : 462.1 (M + H⁺)。

【0356】

【実施例 23】

3 - { 2 - クロロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン
【化 138】



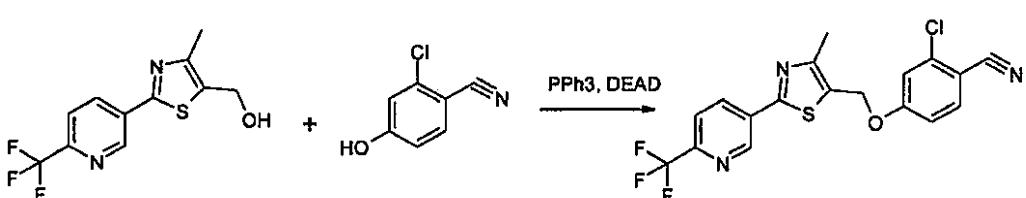
20

30

【0357】

2 - クロロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - ベンゾニトリル
【化 139】

40



氷冷した [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - メタノール (2 . 76 g)、2 - クロロ - 4 - ヒドロキシベンゾニトリル (2 . 06 g) 及びトリフェニルホスフィン (3 . 03 g) のテトラヒドロフラン

50

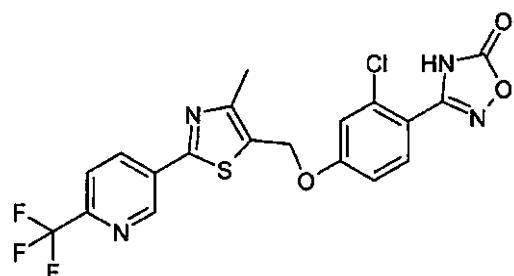
溶液(30ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(1.74ml)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。30%のH₂O₂(0.56ml)を加え、反応混合物にジエチルエーテル(200ml)を加えて稀釀した。有機層を1NのNaOH(50ml)及び水(50ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物を逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-4-[4-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-ベンゾニトリル(2.02g)を凍結乾燥物として得た。

C₁₈H₁₁C₁F₃N₃O₅S(409.82), MS(ESI): 410.1(M+H⁺)。

【0358】

3-[2-クロロ-4-[4-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

【化140】



実施例1に記載した方法に従い、3-[2-クロロ-4-[4-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを、2-クロロ-4-[4-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-ベンゾニトリルから得た。

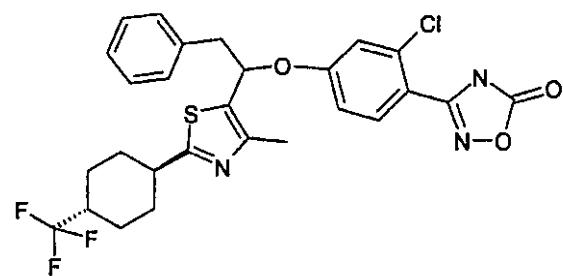
C₁₉H₁₂C₁F₃N₄O₃S(468.84), MS(ESI): 469.2(M+H⁺)。

【0359】

【実施例24】

3-(2-クロロ-4-{1-[4-メチル-2-(トランス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-チアゾール-5-イル]-2-フェニル-エトキシ}-フェニル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

【化141】



実施例1に記載した方法に従い、3-(2-クロロ-4-{1-[4-メチル-2-(トランス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-チアゾール-5-イル]-2-フェニル-エトキシ}-フェニル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを、2-クロロ-4-{1-[4-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-チアゾール-5-イル]-2-フェニル-エトキシ}-ベンゾニトリル(実施例23に記載した方法に従い、1-[4-メチル-2-(トランス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-チアゾール-5-イル]-2-フェニル-エタノール

10

20

30

40

50

、及び 2 - クロロ - 4 - ヒドロキシベンゾニトリルから誘導された) から得た。ラセミ体混合物を、キラル相 (Chiralpak AD-H/39) 上でのクロマトグラフィーにより、n - ヘプタン / プロパノール / エタノール = 8 / 1 / 1 の溶離液を用いて、そのエナンチオマーに分離した。

R t = 7 . 1 3 m i n 及び 9 . 9 4 m i n 。

C 2 7 H 2 5 C 1 F 3 N 3 O 3 S (5 6 4 . 0 3) , M S (E S I) : 5 6 4 . 3 3 (M + H⁺) 。

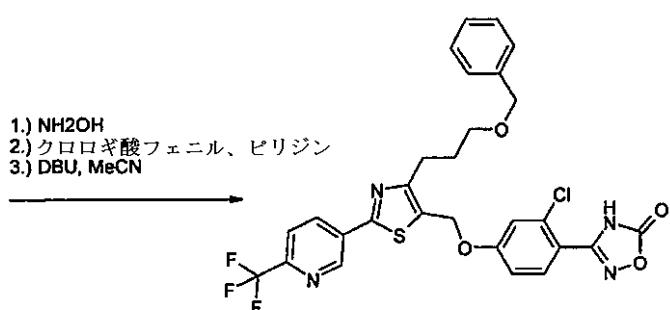
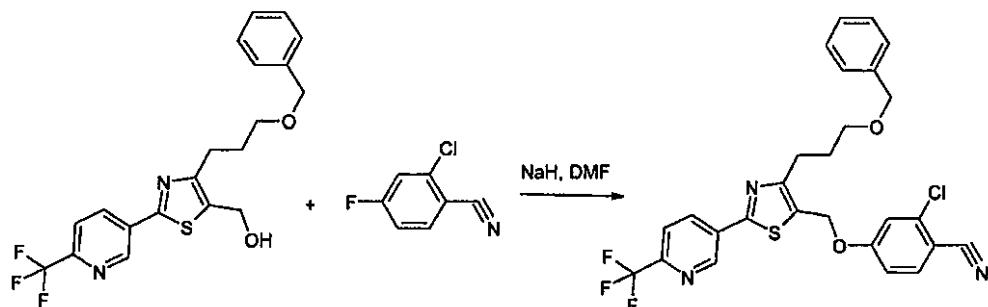
【 0 3 6 0 】

以下の実施例の物質は、方法 D に従って製造した。

〔 実施例 2 5 〕

3 - { 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシ - プロピル) - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - 2 - クロロ - フェニル } - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

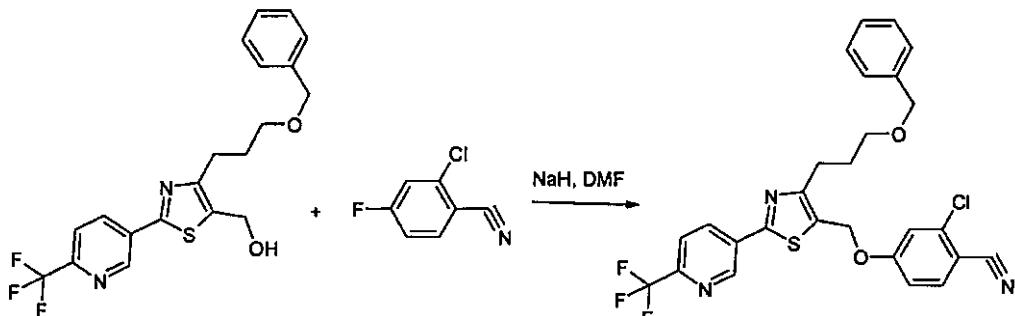
【 化 1 4 2 】



【 0 3 6 1 】

4 - [4 - (3 - ベンジルオキシ - プロピル) - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - 2 - クロロ - ベンゾニトリル

【 化 1 4 3 】



[4 - (3 - ベンジルオキシ - プロピル) - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - メタノール (1 . 4 4 g) を、ジメチルホルムアミド (1 5 m l) に溶解した。水素化ナトリウム (9 5 %) (2 3 1 m g) を加え、反

10

20

30

40

50

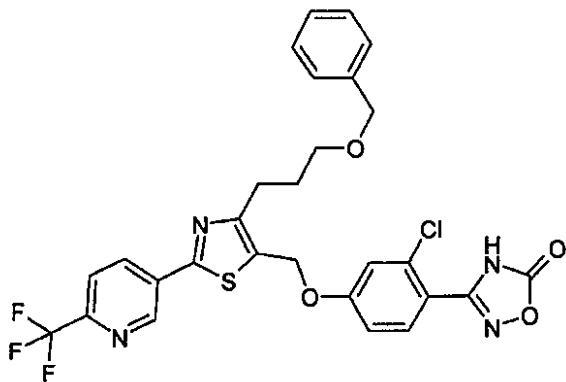
応混合物を室温で攪拌した。30分後、2-クロロ-4-フルオロベンゾニトリル(549mg)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで反応を水(20ml)加えてクエンチし、50mlずつのメチルtert-ブチルエーテルで3回抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物を逆相HPLCにより精製し、4-[4-(3-ベンジルオキシ-プロピル)-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-クロロ-ベンゾニトリル(641mg)を黄色を帯びた凍結乾燥物として得た。

C₂₇H₂₁C₁F₃N₃O₂S(544.0), MS(ESI): 544.2(M+H⁺), R_f(n-ヘプタン/酢酸エチル=1/1)=0.66。

【0362】

3-[4-[4-(3-ベンジルオキシ-プロピル)-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-クロロ-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

【化144】



実施例1に記載した方法に従い、3-[4-[4-(3-ベンジルオキシ-プロピル)-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-クロロ-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを、4-[4-(3-ベンジルオキシ-プロピル)-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-クロロ-ベンゾニトリルから得た。

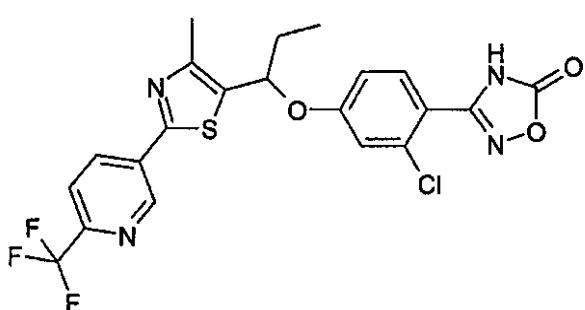
C₂₈H₂₂C₁F₃N₄O₄S(603.02), MS(ESI): 603.3(M+H⁺)。

【0363】

【実施例26】

3-(2-クロロ-4-{1-[4-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イル]-プロポキシ}-フェニル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

【化145】



実施例1に記載した方法に従い、3-(2-クロロ-4-{1-[4-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イル]-プロポキシ}-フェニル)-4H-1,2,4-oxadiazole-5-one

10

20

30

40

50

} - フェニル) - 4H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、2 - クロロ - 4 - {1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ} - ベンゾニトリル(実施例25に記載した方法に従い、1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - プロパン - 1 - オール、及び2 - クロロ - 4 - フルオロベンゾニトリルから誘導した)から得た。

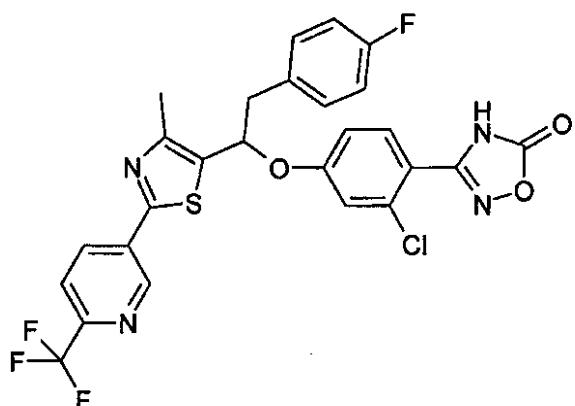
C 2 1 H 1 6 C 1 F 3 N 4 O 3 S (4 9 6 . 9 0) , M S (E S I) : 4 9 7 . 1 (M + H⁺) 。

【 0 3 6 4 】

[实施例 27]

3 - (2 - クロロ - 4 - { 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシ } - フェニル) - 4 H - 「 1 ? 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化 1 4 6】



実施例 1 に記載した方法に従い、2-(2-クロロ-4-{2-(4-フルオロ-フェニル)-1-[4-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イル]-エトキシ}-フェニル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを、2-クロロ-4-{2-(4-フルオロ-フェニル)-1-[4-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イル]-エトキシ}-ベンゾニトリル(実施例 25 で記載した方法に従い、2-(4-フルオロ-フェニル)-1-[4-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イル]-エタノール及び2-クロロ-4-フルオロベンゾニトリルから誘導した)から得た。

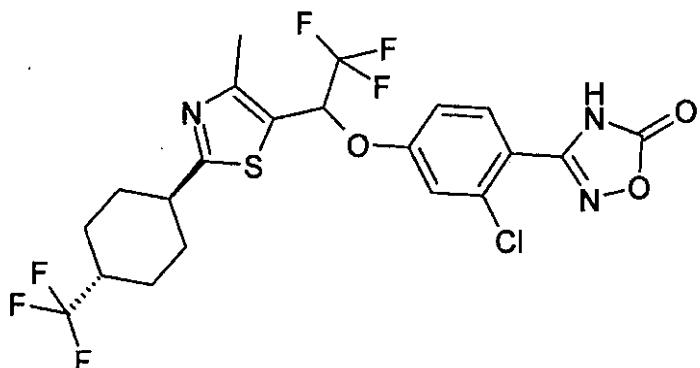
C 2 6 H 1 7 C 1 F 4 N 4 O 3 S (5 7 6 . 9 6) , M S (E S I) / 5 7 7 . 0 (M + H⁺) .

【 0 3 6 5 】

[实施例 2 8]

3 - (2 - クロロ - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (4 - ト
リフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシ } - フェニル
) - 4 H - 「 1 . 2 . 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化147】



10

実施例1に記載した方法に従い、3-(2-クロロ-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[4-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-チアゾール-5-イル]-エトキシ}-フェニル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを、2-クロロ-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[4-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-チアゾール-5-イル]-エトキシ}-ベンゾニトリル(実施例25に記載した方法に従い、2,2,2-トリフルオロ-1-[4-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-チアゾール-5-イル]-エタノール、及び2-クロロ-4-フルオロベンゾニトリルから誘導した)から得た。

20

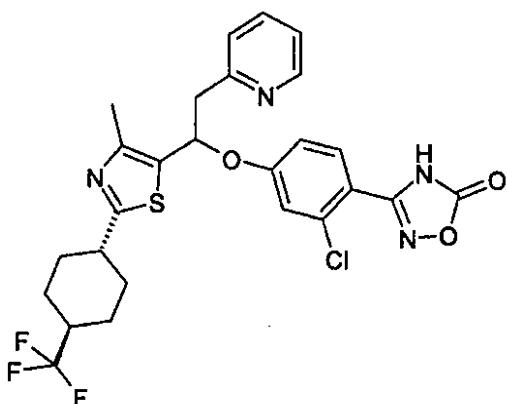
C₂₁H₁₈C₁F₆N₃O₃S(541.90), MS(ESI): 542.1(M+H⁺)。

【0366】

【実施例29】

3-(2-クロロ-4-{1-[4-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-チアゾール-5-イル]-2-ピリジン-2-イル-エトキシ}-フェニル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

【化148】



30

実施例1に記載した方法に従い、3-(2-クロロ-4-{1-[4-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-チアゾール-5-イル]-2-ピリジン-2-イル-エトキシ}-フェニル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを、2-クロロ-4-{1-[4-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-チアゾール-5-イル]-2-ピリジン-2-イル-エトキシ}-ベンゾニトリル(実施例25に記載した方法に従い、1-[4-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-チアゾール-5-イル]-2-ピリジン-2-イル-エタノール、及び2-クロロ-4-フルオロベンゾニトリルから誘導した)から得た。

40

C₂₆H₂₄C₁F₃N₄O₃S(565.02), MS(ESI): 565.2(M+H⁺)。

50

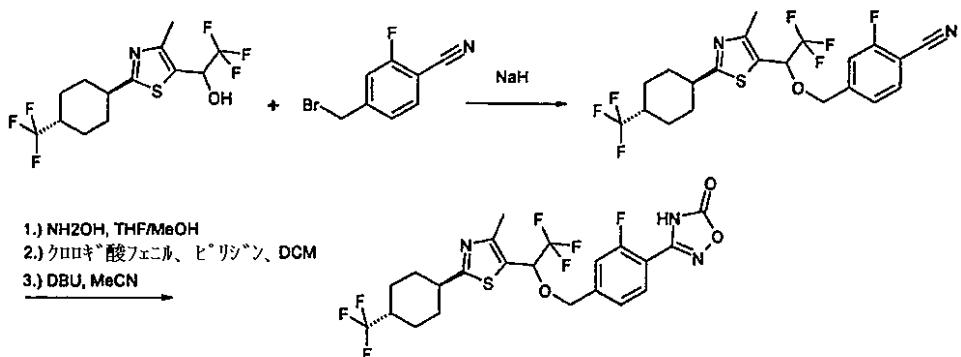
【0367】

以下の実施例の物質は、方法Eに従って製造した。

[実施例30]

3 - (2 - フルオロ - 4 - {2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル} - フェニル) - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化149】

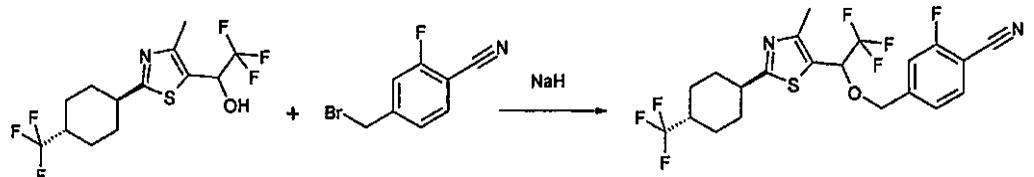


10

【0368】

2 - フルオロ - 4 - {2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル} - ベンゾニトリル

【化150】



20

2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - エタノール (800mg) 及び 4 - プロモメチル - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル (493mg) を、ジメチルホルムアミド (25ml) に溶解し、そして氷浴で冷却した。0 度水素化ナトリウム (95%) (116mg) を加えた。冷却浴を取り除き、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで水 (10ml) を加え、反応物を 30ml ずつの酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物を逆相 HPLC により精製し、2 - フルオロ - 4 - {2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル} - ベンゾニトリル (550mg) を得た。

C₂₁H₁₉F₇N₂O₅ (480.45), MS (ESI) : 481.2 (M + H⁺)

30

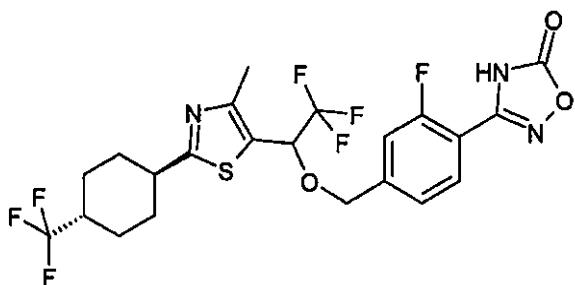
。

【0369】

3 - (2 - フルオロ - 4 - {2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル} - フェニル) - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

40

【化151】



10

実施例1に記載した方法に従い、3-(2-フルオロ-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[4-メチル-2-(トランス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシリル)-チアゾール-5-イル]-エトキシメチル}-フェニル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを、2-フルオロ-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[4-メチル-2-(トランス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシリル)-チアゾール-5-イル]-エトキシメチル}-ベンゾニトリルから得た。

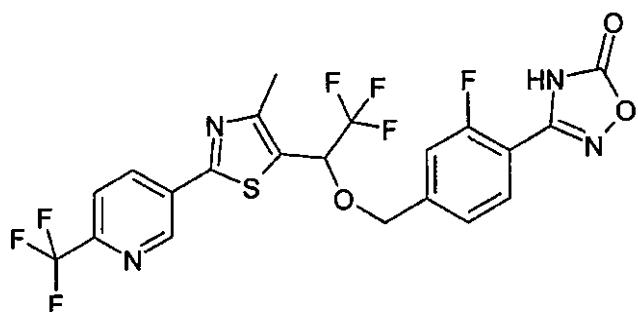
C₂₂H₂₀F₇N₃O₃S(539.48), MS(ESI): 540.2(M+H⁺)。

【0370】

〔実施例31〕

3-(2-フルオロ-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[4-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イル]-エトキシメチル}-フェニル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

【化152】



30

実施例1に記載した方法に従い、3-(2-フルオロ-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[4-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イル]-エトキシメチル}-フェニル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを、2-フルオロ-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[4-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イル]-エトキシメチル}-ベンゾニトリル(実施例30に記載した方法に従い、2,2,2-トリフルオロ-1-[4-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イル]-エタノール、及び4-ブロモメチル-2-フルオロ-ベンゾニトリルから誘導した)から得た。ラセミ体混合物を、キラル相(Chiralpak AD-H/39)上でのクロマトグラフィー(0.1%のトリフルオロ酢酸で、カラムを事前処理した)により、n-ヘプタン/プロパノール/エタノール=8/1/1の溶離液を用いて、そのエナンチオマーに分離した。R_t=9.51min及び11.49min。

C₂₁H₁₃F₇N₄O₃S(534.42), MS(ESI): 535.2(M+H⁺)。

【0371】

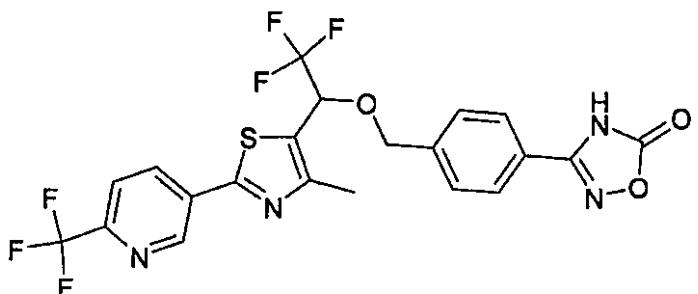
〔実施例32〕

3-{4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[4-メチル-2-(6-トリフルオロメ

40

50

チル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル} - フェニル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン
【化 153】



10

実施例 1 に記載した方法に従い、3 - (4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル} - フェニル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル} - ベンゾニトリル(実施例 30 に記載した方法に従い、2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エタノール、及び市販の 4 - プロモメチル - ベンゾニトリルから誘導した)から得た。

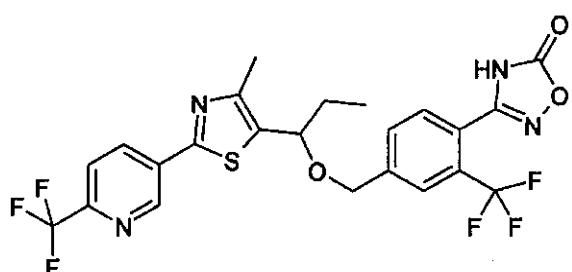
20

C₂₁H₁₄F₆N₄O₃S (516.43), MS (ESI) : 517.1 (M + H⁺)
).

【0372】

〔実施例 33〕

3 - (4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシメチル} - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン
【化 154】



30

実施例 1 に記載した方法に従い、3 - (4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシメチル} - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシメチル} - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル(実施例 30 に記載した方法に従い、1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - プロパン - 1 - オール、及び 4 - プロモメチル - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリルから誘導した)から得た。

40

C₂₃H₁₈F₆N₄O₃S (544.48), MS (ESI) : 545.1 (M + H⁺)
).

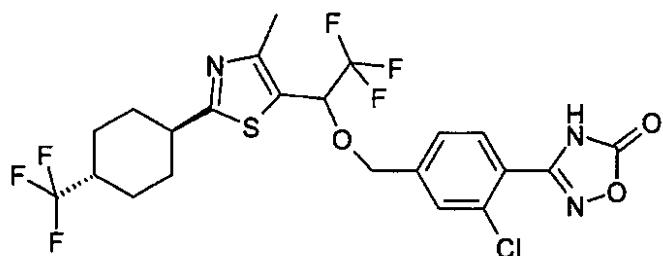
【0373】

〔実施例 34〕

3 - (2 - クロロ - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキ

50

シメチル} - フェニル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン
【化 155】



10

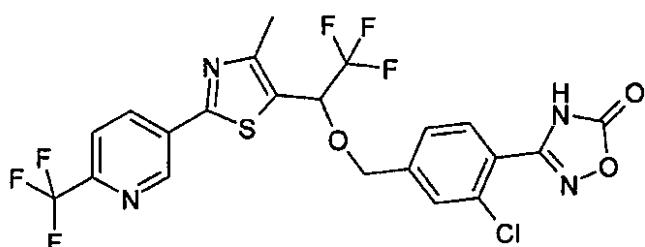
実施例 1 に記載した方法に従い、3 - (2 - クロロ - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリ) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル } - フェニル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、2 - クロロ - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリ) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル } - ベンゾニトリル (実施例 30 に記載した方法に従い、2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリ) - チアゾール - 5 - イル] - エタノール、及び 4 - ブロモメチル - 2 - クロロ - ベンゾニトリルから誘導した) から得た。

C₂₂H₂₀C₁F₆N₃O₃S (555.93) , MS (ESI) : 556.0 (M + H⁺) 。 20

【0374】

〔実施例 35〕

3 - (2 - クロロ - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル } - フェニル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン
【化 156】



30

実施例 1 に記載した方法に従い、3 - (2 - クロロ - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル } - フェニル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、2 - クロロ - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル } - ベンゾニトリル (実施例 30 に記載した方法に従い、2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エタノール、及び 4 - ブロモメチル - 2 - クロロ - ベンゾニトリルから誘導した) から得た。

C₂₁H₁₃C₁F₆N₄O₃S (550.87) , MS (ESI) : 550.97 (M + H⁺) 。 40

【0375】

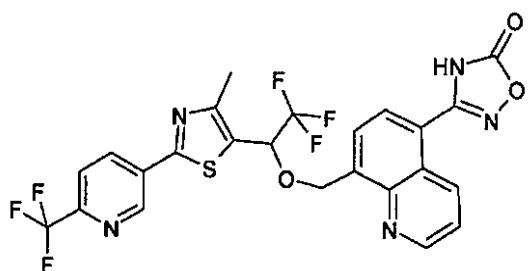
〔実施例 36〕

3 - (8 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル } - キノリン -

50

5 - イル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化 157】



10

実施例 1 に記載した方法に従い、3 - (8 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル } - キノリン - 5 - イル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、8 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル } - キノリン - 5 - カルボニトリル（実施例 30 に記載した方法に従い、2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エタノール、及び 8 - ブロモメチル - キノリン - 5 - カルボニトリルから誘導した）から得た。

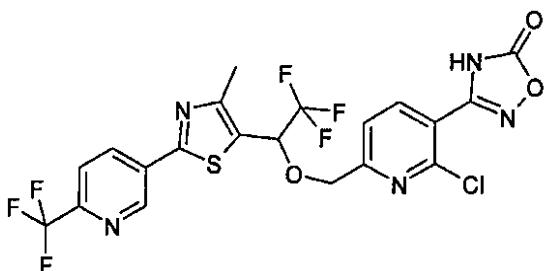
C 24 H 15 F 6 N 5 O 3 S (567 . 47) , MS (ESI) : 568 . 0 (M + H⁺) 20) 。

【0376】

〔実施例 37〕

3 - (2 - クロロ - 6 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル } - ピリジン - 3 - イル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化 158】



30

実施例 1 に記載した方法に従い、3 - (2 - クロロ - 6 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル } - ピリジン - 3 - イル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、2 - クロロ - 6 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル } - ニコチノニトリル（実施例 30 に記載した方法に従い、2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エタノール、及び 6 - ブロモメチル - 2 - クロロ - ニコチノニトリルから誘導した）から得た。

C 20 H 12 Cl F 6 N 5 O 3 S (551 . 86) , MS (ESI) : 552 . 0 (M + H⁺) 40) 。

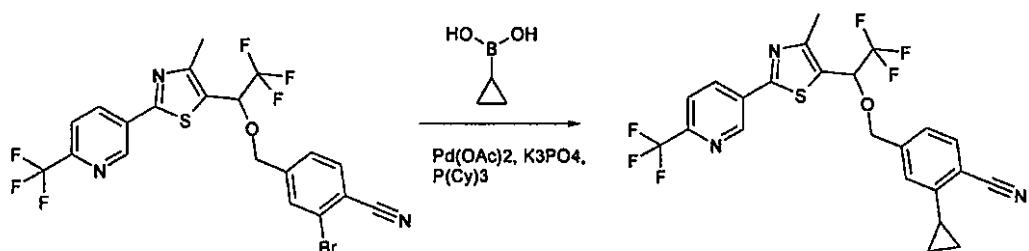
【0377】

〔実施例 38〕

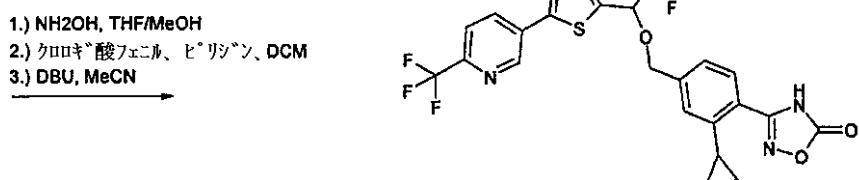
3 - (2 - シクロプロピル - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシ

50

メチル } - フェニル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン
【化 159】



10

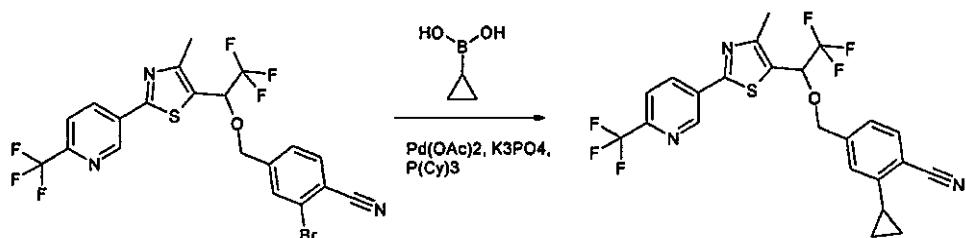


【0378】

2 - シクロプロピル - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル } - ベンゾニトリル

20

【化 160】



30

2 - プロモ - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル } - ベンゾニトリル (実施例 30 に記載した方法に従い、 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エタノール、及び 2 - プロモ - 4 - プロモメチル - ベンゾニトリルから誘導した) (309 mg) 、トリシクロヘキシルホスフィン (32 mg) 、シクロプロピルボロン酸 (148 mg) 及び K_3PO_4 - 水和物 (470 mg) を、トルエン (4 ml) 及び水 (0 . 4 ml) の混合物に溶解した。反応混合物にアルゴンを吹き込み、次いで酢酸パラジウム (II) (130 mg) を加えた。反応混合物を 100 度で 3 時間攪拌した。冷却した反応混合物に酢酸エチル (100 ml) を加えて稀釈し、Celiteパッドを通して濾過した。濾液を水 (25 ml) で 2 回洗浄し、次いで $MgSO_4$ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物を逆相 HPLC により精製し、 2 - シクロプロピル - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル } - ベンゾニトリ (185 mg) を得た。

40

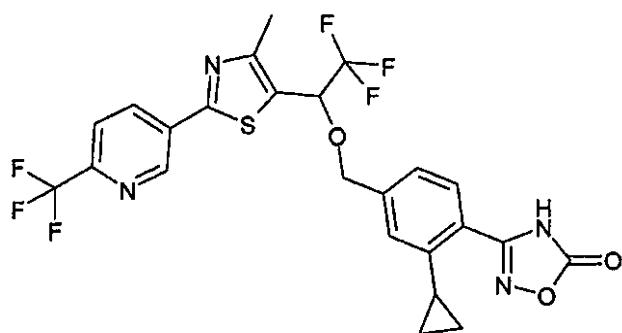
C₂₃H₁₇F₆N₃OS (497 . 47) , MS (ESI) : 498 . 2 (M + H⁺) 。

【0379】

3 - (2 - シクロプロピル - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシ

50

メチル } - フェニル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン
【化 161】



10

実施例 1 に記載した方法に従い、3 - (2 - シクロプロピル - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル } - フェニル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、2 - シクロプロピル - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル } - ベンゾニトリルから得た。

C 24 H 18 F 6 N 4 O 3 S (556.49) , MS (ESI) : 557.1 (M + H⁺) 。

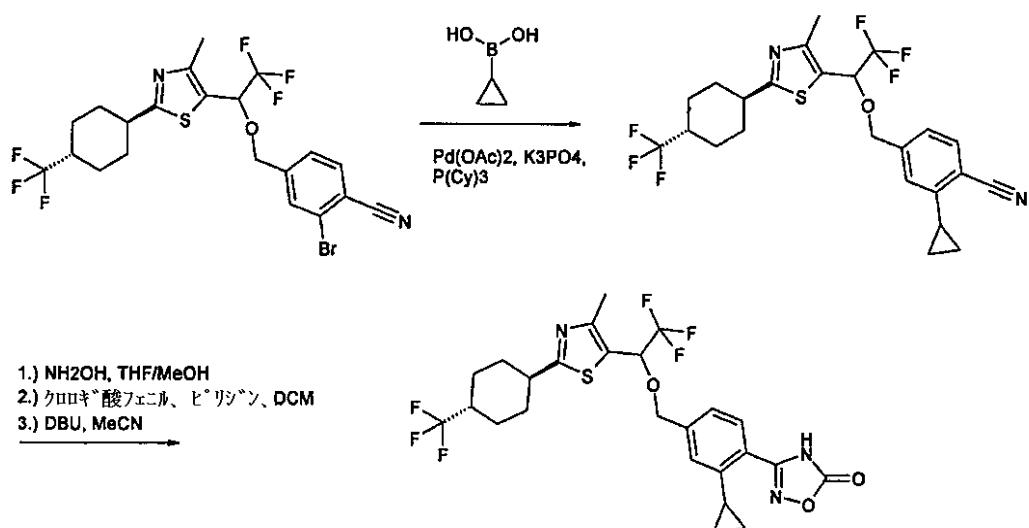
20

【0380】

〔実施例 39〕

3 - (2 - シクロプロピル - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (ランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル } - フェニル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化 162】



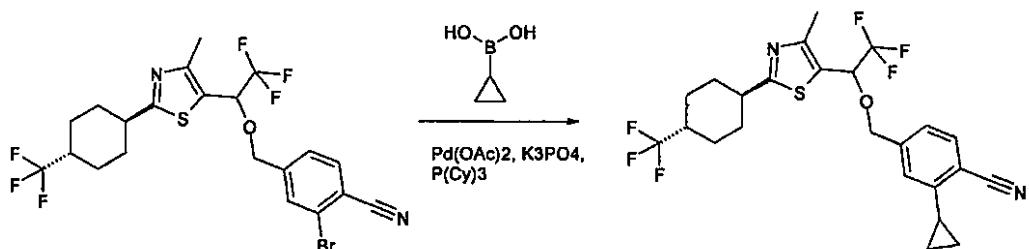
30

【0381】

2 - シクロプロピル - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (ランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル } - ベンゾニトリル

40

【化163】



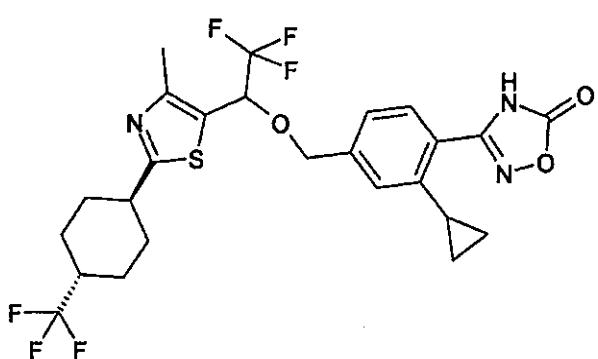
2 - ブロモ - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル } - ベンゾニトリル (実施例 30 に記載した方法に従い、 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - エタノール、 及び 2 - ブロモ - 4 - ブロモメチル - ベンゾニトリルから誘導した) (157 mg) 、 トリシクロヘキシルホスフィン (8 mg) 、 シクロプロピルボロン酸 (32 mg) 及び K₃PO₄ - 水和物 (237 mg) を、 トルエン (2 ml) 及び水 (0.2 ml) の混合液に溶解した。反応混合物にアルゴンを吹き込み、 次いで酢酸パラジウム (II) (65 mg) を加えた。反応混合物を 150 °C で 5 時間攪拌した。冷却した反応混合物に酢酸エチル (100 ml) を加えて稀釈し、 Celite パッドを通して濾過した。濾液を水 (25 ml) で 2 回洗浄し、 次いで MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物を、 n - ヘプタン / 酢酸エチル = 2 / 1 の溶離液を用いて、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製し、 2 - シクロプロピル - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル } - ベンゾニトリル (44 mg) を得た。

C₂₄H₂₄F₆N₂O₅ (502.53) , MS (ESI) : 503.2 (M + H⁺) , R_f (n - ヘプタン / 酢酸エチル = 2 / 1) = 0.28 。

【0382】

3 - (2 - シクロプロピル - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル } - フェニル) - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化164】



実施例 1 に記載した方法に従い、 3 - (2 - シクロプロピル - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル } - フェニル) - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、 2 - シクロプロピル - 4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - エトキシメチル } - ベンゾニトリルから得た。

C₂₅H₂₅F₆N₃O₃S (561.55) , MS (ESI) : 562.1 (M + H⁺) 。

10

20

30

40

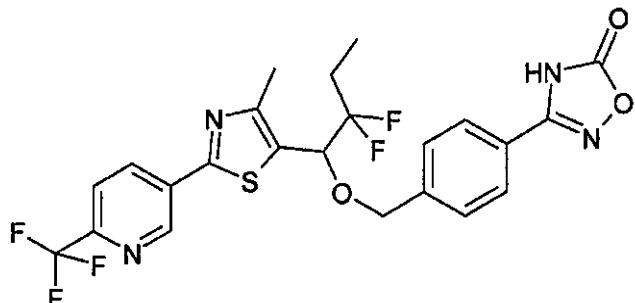
50

【0383】

〔実施例40〕

3 - (4 - {2 , 2 - ジフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - ブトキシメチル} - フェニル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化165】



10

実施例1に記載した方法に従い、3 - (4 - {2 , 2 - ジフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - ブトキシメチル} - フェニル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、4 - {2 , 2 - ジフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - ブトキシメチル} - ベンゾニトリル(実施例30に記載した方法に従い、2 , 2 - ジフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - ブタノン - 1 - オール、及び市販の4 - プロモメチル - ベンゾニトリルから誘導した)から得た。ラセミ体混合物を、キラル相(Chiralpak AD-H/39)上でクロマトグラフィーにより、n - ヘプタン / エタノール = 5 / 2 + 0 . 1 % トリフルオロ酢酸の溶離液を用いて、そのエナンチオマーに分離した。

20

R_t = 6 . 50 min 及び 8 . 77 min.

C₂₃H₁₉F₅N₄O₃S (526 . 49), MS (ESI) : 527 . 0 (M + H⁺)。

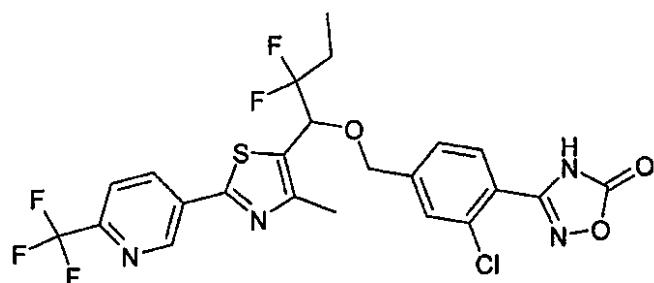
30

【0384】

〔実施例41〕

3 - (2 - クロロ - 4 - {2 , 2 - ジフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - ブトキシメチル} - フェニル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化166】



40

実施例1に記載した方法に従い、3 - (2 - クロロ - 4 - {2 , 2 - ジフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - ブトキシメチル} - フェニル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、2 - クロロ - 4 - {2 , 2 - ジフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - ブトキシメチル} - ベンゾニトリル(実施例30に記載した方法に従い、2 , 2 - ジフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - ブタノン - 1 - オール、及び市販の4 - プロモメチル - ベンゾニトリルから誘導した)から得た。ラセミ体混合物を、キラル相(Chiralpak AD-H/39)上でクロマトグラフィーにより、n - ヘプタン / エタノール = 5 / 2 + 0 . 1 % トリフルオロ酢酸の溶離液を用いて、そのエナンチオマーに分離した。

50

チル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - ブタン - 1 - オール、及び 4 - プロモメチル - 2 - クロロ - ベンゾニトリルから誘導した) から得た。

C₂₃H₁₈C₁F₅N₄O₃S (560.93), MS (ESI) : 561.1 (M + H⁺)。

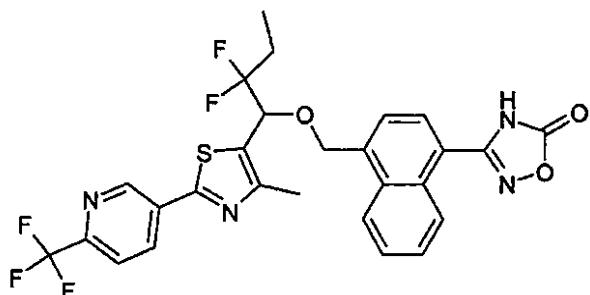
【0385】

〔実施例42〕

3 - (4 - { 2 , 2 - ジフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - ブトキシメチル } - ナフタレン - 1 - イル) - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

10

【化167】



20

実施例1に記載した方法に従い、3 - (4 - { 2 , 2 - ジフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - ブトキシメチル } - ナフタレン - 1 - イル) - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、4 - { 2 , 2 - ジフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - ブトキシメチル } - ナフタレン - 1 - カルボニトリル(実施例30に記載した方法に従い、2 , 2 - ジフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - ブタン - 1 - オール、及び 4 - プロモメチル - ナフタレン - 1 - カルボニトリルから誘導した)から得た。

C₂₇H₂₁F₅N₄O₃S (576.55), MS (ESI) : 577.2 (M + H⁺)

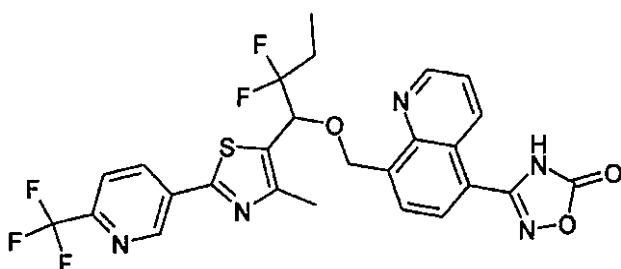
30

【0386】

〔実施例43〕

3 - (8 - { 2 , 2 - ジフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - ブトキシメチル } - キノリン - 5 - イル) - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化168】



40

実施例1に記載した方法に従い、3 - (8 - { 2 , 2 - ジフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - ブトキシメチル } - キノリン - 5 - イル) - 4H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、8 - { 2 , 2 - ジフルオロ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - ブトキシメチル } - キノリン - 5 -

50

カルボニトリル（実施例 30 に記載した方法に従い、2,2-ジフルオロ-1-[4-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イル]-ブタン-1-オール、及び 8-プロモメチル-キノリン-5-カルボニトリルから誘導した）から得た。

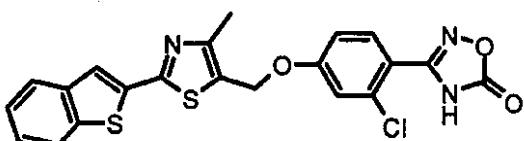
C₂₆H₂₀F₅N₅O₃S (577.54), MS (ESI) / 578.2 (M + H⁺) .

【0387】

〔実施例 44〕

3-[4-(2-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-4-メチル-チアゾール-5-イルメトキシ)-2-クロロ-フェニル]-2H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

【化169】



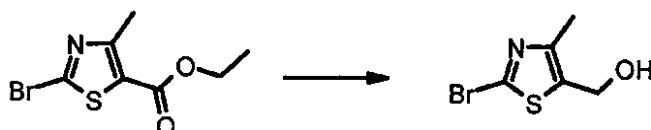
【0388】

(2-プロモ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-メタノール

【化170】

10

20



ナトリウムボロヒドリド (1.2 g, 31.2 mmol) を注意深く、2-プロモ-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (3.6 g, 15.6 mmol) のエタノール (100 mL) 及び水 (1 mL) の溶液に加え、そして室温で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下で注意深く除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、そして水で洗浄した。有機相を分離し、MgSO₄で乾燥した。有機溶媒を減圧下で除去し、(2-プロモ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-メタノール (3.2 g) を得、それを更に精製せずに用いた。

30

C₅H₆BrNOS (208.08), MS (ESI) : 208.0 (M + H⁺) .

【0389】

メタンスルホン酸 2-プロモ-4-メチル-チアゾール-5-イルメチルエステル

【化171】

40



(2-プロモ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-メタノール (3.2 g, 15.6 mmol) 及びトリエチルアミン (3.2 mL, 23.4 mmol) のジクロロメタン (80 mL) の氷冷溶液に、メタンスルホニルクロリド (2.1 g, 18.7 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液を徐々に加えた。混合物をこの温度に 45 分間維持し、その後、室温まで温まるにまかせた。3 時間後水 (30 mL) を加え、そして混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を分離し、MgSO₄で乾燥した。有機溶媒を減圧下で除去し、メタンスルホン酸 2-プロモ-4-メチル-チアゾール-5-イルメチルエステル (3.0 g) を得、それを更に精製せずに用いた。

40

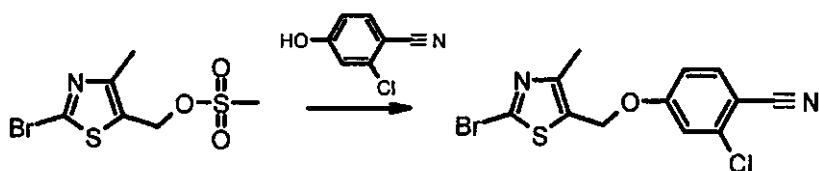
【0390】

4-(2-プロモ-4-メチル-チアゾール-5-イルメトキシ)-2-クロロ-ベンゾ

50

ニトリル

【化172】



2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル (1 . 6 g、10 . 1 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (486 mg、12 . 1 mmol) を注意深く加えた。得られた混合物を室温で20分間攪拌した。メタンスルホン酸2 - ブロモ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イルメチルエステル (3 . 0 g、10 . 1 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液を加え、そして反応混合物を室温で攪拌した。5時間後、反応混合物に酢酸エチル (100 mL) を加えて稀釈し、そして水 (20 mL) を注意深く加えた (注意: H₂の発生)。相を分離し、そして有機相を MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、粗製の生成物を逆相HPLCにより精製し、4 - (2 - ブロモ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ) - 2 - クロロ - ベンゾニトリル (2 . 2 g)を得た。

C₁₂H₈BrClN₂O₂S (343 . 63), MS (ESI) : 343 . 0 (M + H⁺)。

【0391】

4 - (2 - ブロモ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ) - 2 - クロロ - N - ヒドロキシ - ベンズアミジン

【化173】



4 - (2 - ブロモ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ) - 2 - クロロ - ベンゾニトリル (200 mg、0 . 6 mmol) を、テトラヒドロフラン (4 mL) 及びメタノール (4 mL) の混合液に溶解した。ヒドロキシリルアミン塩酸塩 (1 . 0 g、14 . 6 mmol) を加え、次いでトリエチルアミン (2 . 1 mL) を加えた。反応混合物を65

で終夜攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水に注ぎ、酢酸エチルで5回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインドで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、そして溶媒を減圧下で除去し、4 - (2 - ブロモ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ) - 2 - クロロ - N - ヒドロキシ - ベンズアミジン (199 mg) を油状物質として得た。

C₁₂H₁₁BrClN₃O₂S (376 . 66), MS (ESI) : 376 . 0 (M + H⁺)。

【0392】

3 - [4 - (2 - ブロモ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ) - 2 - クロロ - フェニル] - 2H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化174】



4 - (2 - ブロモ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ) - 2 - クロロ - N - ヒドロキシ - ベンズアミジン (199 mg、0 . 5 mmol) を、ジクロロメタン (6 mL)

10

20

30

40

50

1)に溶解した。ピリジン(55mg、0.7mmol)及びクロロギ酸フェニル(108mg、0.7mmol)を加え、そして混合物を室温で10分間攪拌した。混合物にアセトニトリル(25ml)を加えて稀釀し、そして1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.4ml)を加えた。混合物を室温で10分攪拌した。混合物を減圧下で蒸発させ、得られた粗製の物質を逆相HPLCにより精製して、3-[4-(2-ブロモ-4-メチル-チアゾール-5-イルメトキシ)-2-クロロ-フェニル]-2H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン(142mg)を非晶性の凍結乾燥物として得た。

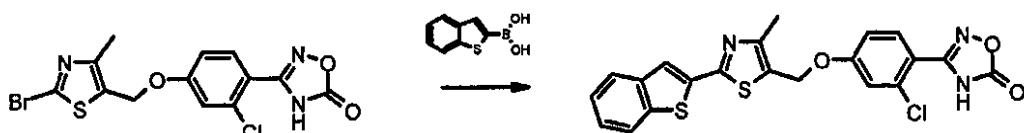
C₁₃H₉BrC₁N₃O₃S(402.66), MS(ESI): 402.0(M+H⁺)。

10

【0393】

3-[4-(2-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-4-メチル-チアゾール-5-イルメトキシ)-2-クロロ-フェニル]-2H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

【化175】



20

3-[4-(2-ブロモ-4-メチル-チアゾール-5-イルメトキシ)-2-クロロ-フェニル]-2H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン(300mg、0.7mmol)、ベンゾ[b]チオフェン-2-ボロン酸(142mg、0.8mmol)及び炭酸セシウム(730mg、2.2mol)のジメチルホルムアミド(5mL)及び水(1mL)の混合物を、アルゴン流を用いて15分間脱気した。テトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム(0)(34mg、0.03mmol)を加え、混合物を40℃で4時間温めた。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水(10mL)及び酢酸エチル(30mL)に溶解した。相を分離し、水相を酢酸エチルで更に2回抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。粗製の生成物を逆相HPLCを用いて精製し、3-[4-(2-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-4-メチル-チアゾール-5-イルメトキシ)-2-クロロ-フェニル]-2H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン(147mg)を非晶性の凍結乾燥物として得た。

C₂₁H₁₄C₁N₃O₃S₂(455.95), MS(ESI): 456.0(M+H⁺)。

30

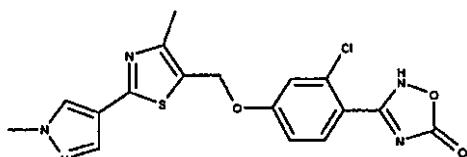
【0394】

【実施例45】

3-{2-クロロ-4-[4-メチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-2H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

【化176】

40



実施例44に記載した方法に従い、3-{2-クロロ-4-[4-メチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-2H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを、3-[4-(2-ブロモ-4-メチル-チアゾール-5-イルメトキシ)-2-クロロ-フェニル]-2H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン及び1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル

50

- 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン) - 1 H - ピラゾールの反応により得た。

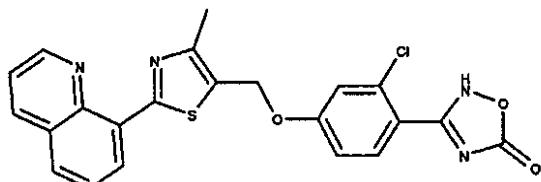
C 17H14ClN5O3S (403.84), MS (ESI) : 404.1 (M + H⁺)
).

【0395】

[実施例46]

3 - [2 - クロロ - 4 - (4 - メチル - 2 - キノリン - 8 - イル - チアゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - 2 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化177】



10

実施例44に記載した方法に従い、3 - [2 - クロロ - 4 - (4 - メチル - 2 - キノリン - 8 - イル - チアゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - 2 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、3 - [4 - (2 - ブロモ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ) - 2 - クロロ - フェニル] - 2 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン及び8 - キノリンボロン酸の反応により得た。

C 22H15ClN4O3S (450.91), MS (ESI) : 451.1 (M + H⁺)
).

20

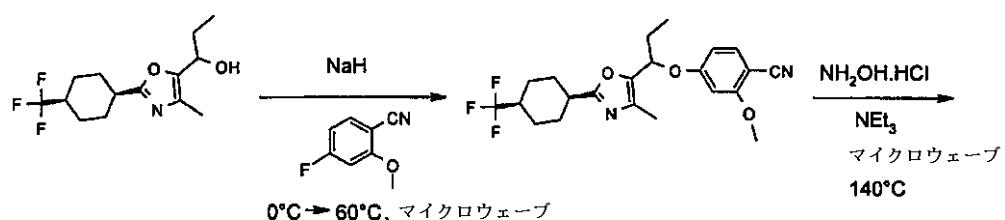
【0396】

以下の実施例の物質を、方法Dに従って製造した。

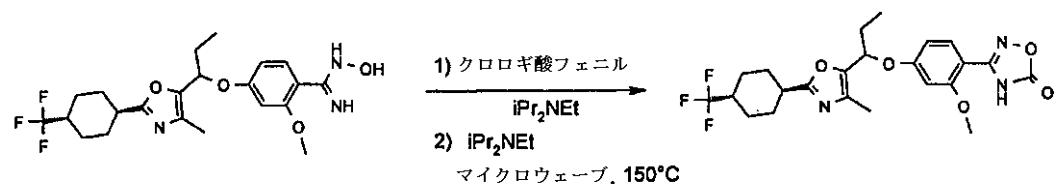
[実施例47]

3 - {2 - メトキシ - 4 - {1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - プロポキシ} - フェニル} - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン

【化178】



30

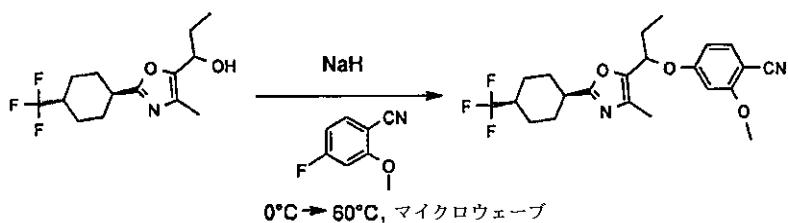


40

【0397】

2 - メトキシ - 4 - {1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - プロポキシ} - ベンゾニトリル

【化 1 7 9】



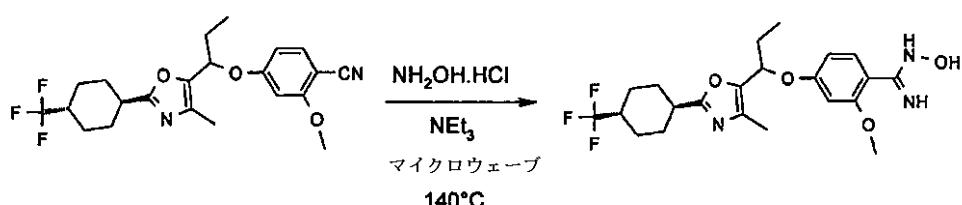
1 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - プロパン - 1 - オール (0 . 7 g) のジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、 5 度で、 鉱油中の 55% の水素化ナトリウム懸濁液 (113 mg) を加えた。反応混合物を 5 度で 30 分間攪拌した。得られた混合物を、徐々に 4 - フルオロ - 2 - メトキシ - ベンゾニトリル (429 mg) のジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に 5 度で加えた。得られた混合物を 5 度で攪拌し、温度が室温まで温まるにまかせた。次いで、封管中でマイクロウェーブ照射下、 60 度で 15 分間加熱した。室温まで冷却するにまかせた後、混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の生成物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (ヘプタン 100 ヘプタン / 酢酸エチル = 50 / 50 の勾配溶離液) により精製し、 2 - メトキシ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - ベンゾニトリル (1 . 05 g) を得た。

C 2 2 H 2 5 F 3 N 2 O 3 (4 2 2 . 4 5) , M S (E S I) : (M + H⁺) 4 2 3 . 4 (M + H⁺) 。

[0 3 9 8]

N - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - ト
リフルオロメチル - シクロヘキシリ) - オキサゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - ベン
ズアミジン

【化 180】



2 - メトキシ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリ) - オキサゾール - 5 -イル] - プロポキシ } - ベンゾニトリル (1 . 07 g) のメタノール (15 mL) 溶液に、トリエチルアミン (7 mL) を加え、次いでヒドロキシリルアミン塩酸塩 (792 mg) を加えた。得られた混合物を、封管中でマイクロウエーブ照射下、140°で30分間加熱した。室温まで冷却するにまかせた後、混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の生成物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (ヘプタン / 酢酸エチル = 70 / 30 10 / 90 の勾配溶離液) で精製し、N - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリ) - オキサゾール - 5 -イル] - プロポキシ } - ベンズアミジン (450 mg) を得た。

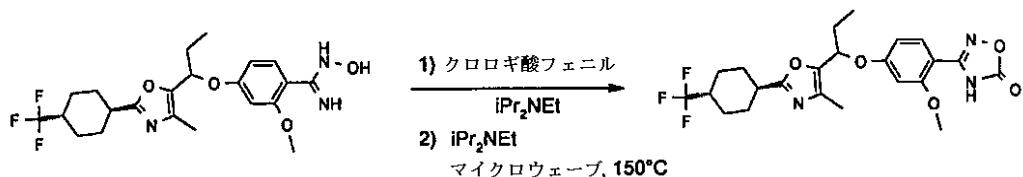
$$C_2H_2 + H_2O \rightarrow CH_3OH$$

6

[0 3 9 9]

3 - (2 - メトキシ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 3 - (トランス - 1 - 4 - トリフルオロ

メチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4
H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
【化 181】



N - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - ベンズアミジン (430 mg) の、テトラヒドロフラン (7 mL) 溶液に、 0 °C で、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (2 . 3 mL) を加え、次いでクロロギ酸フェニル (0 . 120 mL) 加えた。得られた混合物を 0 °C で 5 分間攪拌し、次いで水に注ぎ、そしてジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (7 mL) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 5 mL) に溶解した。溶液を封管中でマイクロウェーブ照射下、 150 °C で 15 分間加熱した。室温まで冷却するにまかせた後、混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の生成物を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ヘプタン / 酢酸エチル = 50 / 50) で精製し、次いでジクロロメタン / ジイソプロピルエーテルで摩碎して、 3 - (2 - メトキシ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン (210 mg) を白色固体として得た。

C 23 H 26 F 3 N 3 O 5 (481 . 41) , MS (ESI) : 482 . 1 (M + H+)

。

ラセミ体を、キラル相 (Chiralpak AS、カラム : 250 × 50 mm、20 μm) 上での超臨界流体クロマトグラフィーにより、溶離液としてイソプロパノール / 二酸化炭素 = 30 / 70 % を用い、 136 bar 、流速 : 300 mL / min 、 UV : 230 nm の条件で、そのエナンチオマーに分離した。各エナンチオマーのエナンチオマー余剰は、キラル相 (Chiralpak AS、カラム : 250 × 4 . 6 mm、20 μm) 上での分析用の超臨界流体クロマトグラフィーにより、溶離液としてイソプロパノール / 二酸化炭素 = 15 / 85 % を用い、 100 bar 、流速 : 3 mL / min 、 UV : 254 nm の条件で測定した。左旋性エナンチオマー : > 99 % ee 、 R t = 6 . 62 min ; 右旋性エナンチオマー : > 99 % ee 、 R t = 11 . 0 min 。

【 0400 】

[実施例 48]

3 - { 2 - メトキシ - 4 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン

10

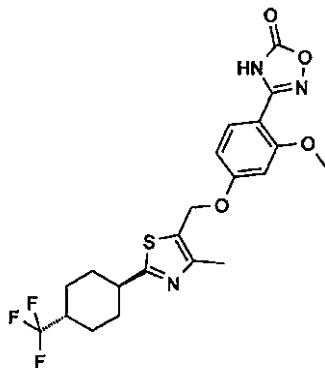
20

210

30

40

【化182】



10

3 - (2 - メトキシ - 4 - {1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - プロポキシ} - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンの項で記載した方法に従い、3 - {2 - メトキシ - 4 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル} - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンを、[4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - メタノール、及び4 - フルオロ - 2 - メトキシベンゾニトリルから得た。

20

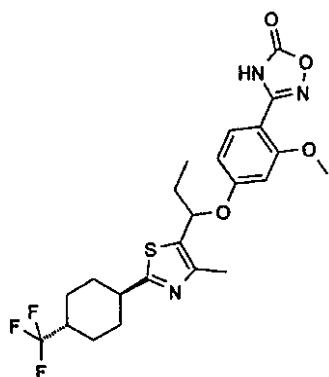
C₂₁H₂₂F₃N₃O₄S (469.49), MS (ESI) : 470.1 (M + H⁺)
)。

【0401】

〔実施例49〕

3 - (2 - メトキシ - 4 - {1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ} - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン

【化183】



30

3 - (2 - メトキシ - 4 - {1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - プロポキシ} - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンの項で記載した方法に従い、3 - (2 - メトキシ - 4 - {1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ} - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンを、1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - プロパン - 1 - オール及び4 - フルオロ - 2 - メトキシベンゾニトリルから得た。

40

C₂₃H₂₆F₃N₃O₄S (497.54), MS (ESI) : 498.1 (M + H⁺)
)。

ラセミ体を、キラル相 (Chiraldak AS-H、カラム : 250 × 21 mm、5 μm) 上での

50

、超臨界流体クロマトグラフィーにより、溶離液としてメタノール／二酸化炭素 = 15 / 85 %を用い、流速：90 mL / min、UV：254 nmの条件で、そのエナンチオマーに分離した。各エナンチオマーのエナンチオマー余剰は、キラル相(Chiralpak AS、カラム：250 × 4.6 mm、5 μm)上での分析用超臨界流体クロマトグラフィーにより、溶離液としてメタノール／二酸化炭素 = 15 / 85 + トリエチルアミン 0.1 %を用いて、100 bar、流速：3 mL / min、UV：254 nmの条件で測定した。左旋性エナンチオマー：> 99% ee、Rt = 6.77 min；右旋性エナンチオマー：> 99% ee、Rt = 11.0 min。

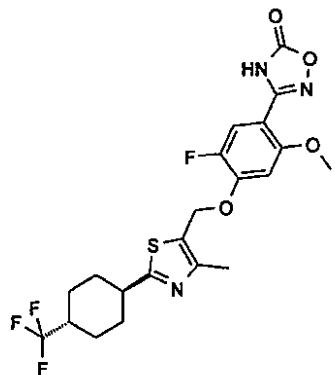
【0402】

〔実施例50〕

10

3 - { 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1, 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン

【化184】



20

3 - (2 - メトキシ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1, 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オンの項で記載した方法に従い、3 - { 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1, 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オンを、[4 - メチル - 2 - (トランス - 1, 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - メタノール、及び市販の4, 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシベンゾニトリルから得た。

30

C21H21F4N3O4S (487.48), MS (ESI) : 488.1 (M + H⁺)。

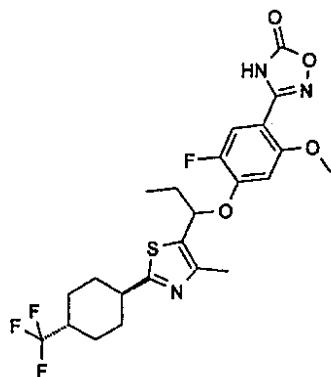
【0403】

〔実施例51〕

3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1, 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン

40

【化185】



10

3 - (2 - メトキシ - 4 - {1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - オキサゾール - 5 - イル] - プロポキシ} - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンの項で記載した方法に従い、3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - {1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ} - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンを、1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - チアゾール - 5 - イル] - プロパン - 1 - オール、及び市販の4 , 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシベンゾニトリルから得た。 C 23 H 25 F 4 N 3 O 4 S (515.53), MS (ESI) : 516 (M + H⁺)。

20

ラセミ体を、キラル相 (Chiralcel OJ-H、カラム : 250 × 21 mm、5 μm) 上での超臨界流体クロマトグラフィーにより、溶離液としてメタノール / 二酸化炭素 = 5 / 95 % を用い、流速 : 90 mL/min、UV : 230 nm の条件で、そのエナンチオマーに分離した。各エナンチオマーのエナンチオマー余剰は、キラル相 (Chiralcel OJ、カラム : 250 × 4.6 mm、10 μm) 上での分析用超臨界流体クロマトグラフィーにより、溶離液としてイソプロパノール / 二酸化炭素 = 15 / 85 を用い、100 bar、流速 : 3 mL/min、UV : 230 nm の条件で測定した。第一エナンチオマー : 92.4% ee、Rt = 9.03 min；第二エナンチオマー : > 99% ee、Rt = 12, 48 min。

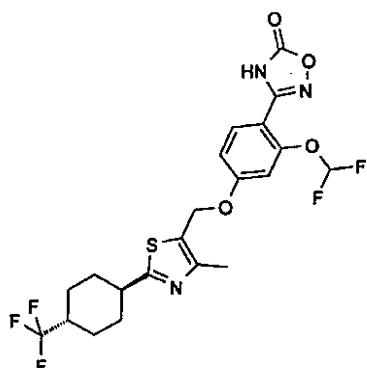
30

【0404】

〔実施例52〕

3 - {2 - ジフルオロメトキシ - 4 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル} - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン

【化186】



40

3 - (2 - メトキシ - 4 - {1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - オキサゾール - 5 - イル] - プロポキシ} - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンの項で記載した方法に従い、3 - {2 -

50

ジフルオロメトキシ - 4 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンを、 [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - メタノール、及び 2 - ジフルオロメトキシ - 4 - フルオロ - ベンゾニトリルから得た。

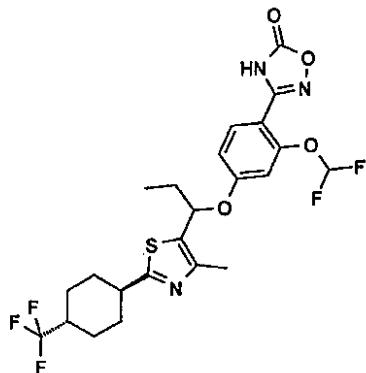
C₂₁H₂₀F₅N₃O₄S (505.47) , MS (ESI) : 506.0 (M + H⁺) 。

【 0405 】

〔 実施例 53 〕

3 - (2 - ジフルオロメトキシ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン 10

【 化 187 】



3 - (2 - メトキシ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンの項で記載した方法に従い、 3 - (2 - ジフルオロメトキシ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンを、 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - プロパン - 1 - オール、及び 2 - ジフルオロメトキシ - 4 - フルオロ - ベンゾニトリルから得た。 20

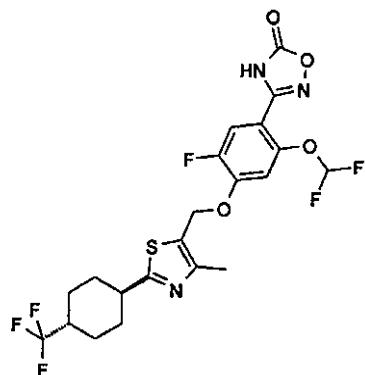
C₂₃H₂₄F₅N₃O₄S (533.52) , MS (ESI) : 534.1 (M + H⁺) 。

【 0406 】

〔 実施例 54 〕

3 - { 2 - ジフルオロメトキシ - 5 - フルオロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン 30

【化188】



10

3 - (2 - メトキシ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンの項で記載した方法に従い、3 - { 2 - ジフルオロメトキシ - 5 - フルオロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンを、[4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - メタノール、及び2 - ジフルオロメトキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - ベンゾニトリルから得た。

20

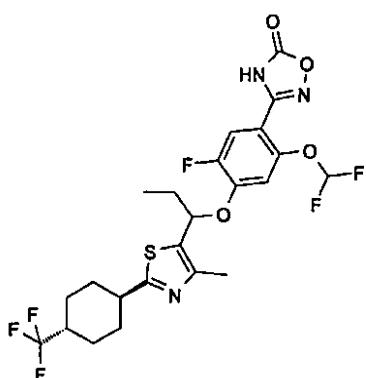
C₂₁H₁₉F₆N₃O₄S (523.46), MS (ESI) : 524.1 (M + H⁺)。

【0407】

〔実施例55〕

3 - (2 - ジフルオロメトキシ - 5 - フルオロ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン

【化189】



30

3 - (2 - メトキシ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンの項で記載した方法に従い、3 - (2 - ジフルオロメトキシ - 5 - フルオロ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンを、1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - プロパン - 1 - オール、及び2 - ジフルオロメトキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - ベンゾニトリルから得た。

40

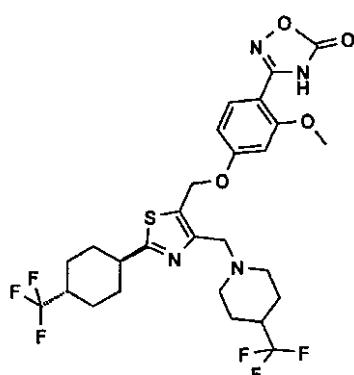
C₂₃H₂₃F₆N₃O₄S (551.51), MS (ESI) : 552.0 (M + H⁺)。

50

【0408】

〔実施例56〕

3 - { 2 - メトキシ - 4 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
【化190】



10

3 - (2 - メトキシ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンの項で記載した方法に従い、3 - { 2 - メトキシ - 4 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンを、[2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - メタノール、及び4 - フルオロ - 2 - メトキシベンゾニトリルから得た。

20

C 27 H 30 F 6 N 4 O 4 S (620 . 19) , MS (ESI) : 621 . 2 (M + H⁺) 。

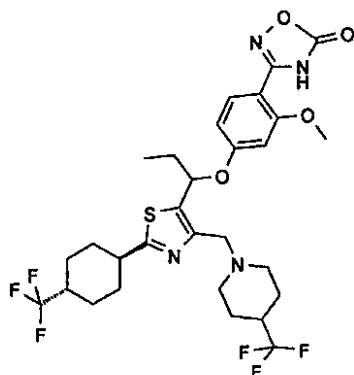
【0409】

〔実施例57〕

30

3 - (2 - メトキシ - 4 - { 1 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン

【化191】



40

3 - (2 - メトキシ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンの項で記載した方法に従い、3 - (2 - メトキシ - 4 - { 1 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンを、[2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - メタノール、及び4 - フルオロ - 2 - メトキシベンゾニトリルから得た。

50

) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンを、1 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロパン - 1 - オール、及び 4 - フルオロ - 2 - メトキシベンゾニトリルから得た。

C₂₉H₃₄F₆N₄O₄S (648 . 67) , MS (ESI) : 649 . 3 (M + H⁺) 。

【 0410 】

ラセミ体を、キラル相 (Chiralcel AS-H、カラム : 250 × 50 mm、5 μm) 上での超臨界流体クロマトグラフィーにより、溶離液としてメタノール / 二酸化炭素 = 15 / 8 5 % を用い、128 bar、流速 : 100 mL / min 、UV : 254 nm の条件で、そのエナンチオマーに分離した。各エナンチオマーのエナンチオマー余剰は、キラル相 (Chiralcel AS-H、カラム : 250 × 4 . 6 mm、5 μm) 上での分析用超臨界流体クロマトグラフィーにより、溶離液としてメタノール / 二酸化炭素 = 15 / 85 % を用い、100 bar、流速 : 3 mL / min 、UV : 254 nm の条件で測定した。第一エナンチオマー : > 99 % ee 、Rt = 4 . 24 min ; 第二エナンチオマー : > 99 % ee 、Rt = 8 . 83 min 。

10

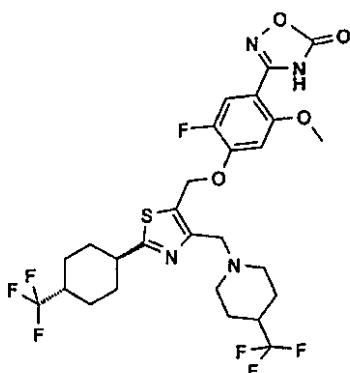
【 0411 】

〔 実施例 58 〕

3 - { 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン 20

20

【 化 192 】



30

3 - (2 - メトキシ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンの項で記載した方法に従い、3 - { 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンを、[2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - メタノール、及び市販の 4 , 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシベンゾニトリルから得た。

40

C₂₇H₂₉F₇N₄O₄S (638 . 61) , MS (ESI) : 639 . 2 (M + H⁺) 。

【 0412 】

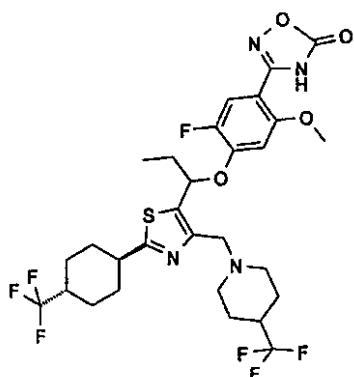
〔 実施例 59 〕

3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - { 1 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメ

50

チル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ} - フェニル) - 4H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン

【化 1 9 3】



10

3 - (2 - メトキシ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリ) - オキサゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンの項で記載した方法に従い、 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - { 1 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリ) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンを、 1 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリ) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロパン - 1 - オール、 及び市販の 4 , 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシベンゼントリルから得た。

C 2 9 H 3 3 F 7 N 4 O 4 S (6 6 6 . 6 6) , M S (E S I) : 6 6 7 . 2 (M + H +) 。

[0 4 1 3]

ラセミ体を、キラル相 (Chiralcel OD、カラム : 250 × 20 mm、5 µm) 上での超臨界流体クロマトグラフィーにより、溶離液としての (メタノール / イソプロパノール = 75 % / 25 % 混合液) / 二酸化炭素 = 15 % / 85 % を用いて、148 bar、流速 : 100 mL / min、UV : 230 nm の条件で、そのエナンチオマーに分離した。各エナンチオマーのエナンチオマー余剰は、キラル相 (Chiralpak OD、カラム : 250 × 4.6 mm、5 µm) 上での分析用超臨界流体クロマトグラフィーにより、溶離液として (メタノール / イソプロパノール = 75 % / 25 % 混合液) / 二酸化炭素 = 10 % / 90 % を用いて、100 bar、流速 : 3 mL / min、UV : 230 nm の条件で測定した。第一エナンチオマー : > 99 % ee、R_t = 4.99 min；第二エナンチオマー : > 99 % ee、R_t = 5.98 min。

30

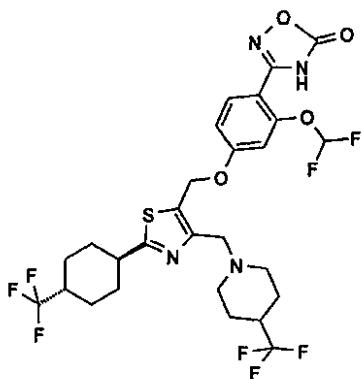
[0 4 1 4]

[実施例 6.0]

3 - { 2 - ジフルオロメトキシ - 4 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン

40

【化194】



10

3 - (2 - メトキシ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンの項で記載した方法に従い、3 - { 2 - ジフルオロメトキシ - 4 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンを、[2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - メタノール、及び 2 - ジフルオロメトキシ - 4 - フルオロ - ベンゾニトリルから得た。

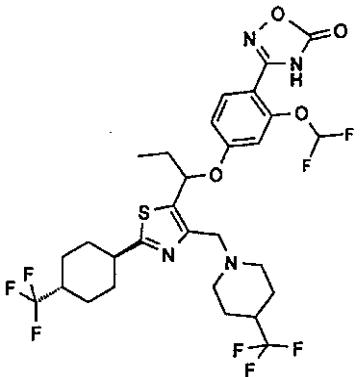
C₂₁H₂₀F₅N₃O₄S (505.47) , MS (ESI) : 506.0 (M + H⁺) 。

【0415】

〔実施例61〕

3 - (2 - ジフルオロメトキシ - 4 - { 1 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン

【化195】



30

3 - (2 - メトキシ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンの項で記載した方法に従い、3 - (2 - ジフルオロメトキシ - 4 - { 1 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンを、1 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロパン - 1 - オール、及び 2 - ジフルオロメトキシ - 4 - フルオロ - ベンゾニトリリ

40

50

ルから得た。

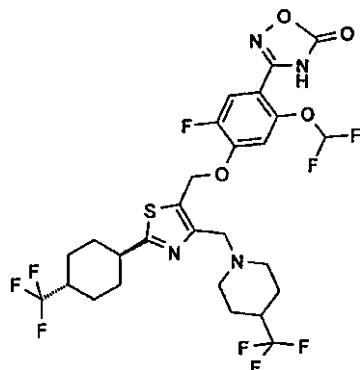
C 2 9 H 3 2 F 8 N 4 O 4 S (6 8 4 . 6 5) , M S (E S I) : 6 8 5 . 1 (M + H +) 。

[0 4 1 6]

[实施例 6 2]

3 - { 2 - ジフルオロメトキシ - 5 - フルオロ - 4 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン

【化 1 9 6】



3 - (2 - メトキシ - 4 - { 1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリ) - オキサゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンの項で記載した方法に従い、 3 - { 2 - ジフルオロメトキシ - 5 - フルオロ - 4 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリ) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンを、 [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリ) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - メタノール、及び 2 - ジフルオロメトキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - ベンゾニトリルから得た。

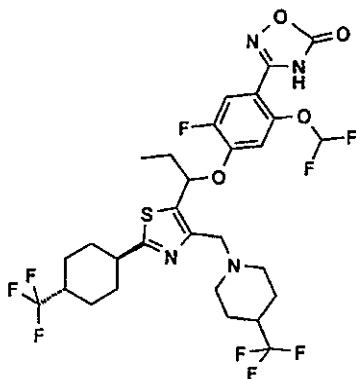
C 2 7 H 2 7 F 9 N 4 O 4 S (6 7 4 . 5 9) , M S (E S I) : 6 7 5 . 1 (M + H +) .

[0 4 1 7]

[实施例 6 3]

3 - (2 - ジフルオロメトキシ - 5 - フルオロ - 4 - { 1 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン

【化197】



10

3 - (2 - メトキシ - 4 - {1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - プロポキシ} - フェニル) - 4H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンの項で記載した方法に従い、3 - (2 - デフルオロメトキシ - 5 - フルオロ - 4 - {1 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ} - フェニル) - 4H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンを、1 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロパン - 1 - オール、及び2 - デフルオロメトキシ - 4 , 5 - デフルオロ - ベンゾニトリルから得た。

20

C₂₉H₃₁F₉N₄O₄S (702.64), MS (ESI) : 703.0 (M + H⁺))。

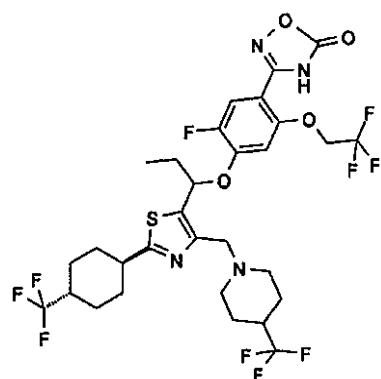
【0418】

〔実施例64〕

3 - (5 - フルオロ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - 4 - {1 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ} - フェニル) - 4H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン

30

【化198】



40

3 - (2 - メトキシ - 4 - {1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - オキサゾール - 5 - イル] - プロポキシ} - フェニル) - 4H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンの項で記載した方法に従い、3 - (5 - フルオロ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - 4 - {1 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ} - フェニル) - 4H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンを、1 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロパン - 1 - オール、及び2 - デフルオロ - ベンゾニトリルから得た。

50

イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロパン - 1 - オール、及び 4 , 5 - ジフルオロ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ベンゾニトリル (WO 第 2005 / 1111003 号) から得た。

C₃₀H₃₂F₁₀N₄O₄S (734.66), MS (ESI) : 735.0 (M + H⁺)。

【0419】

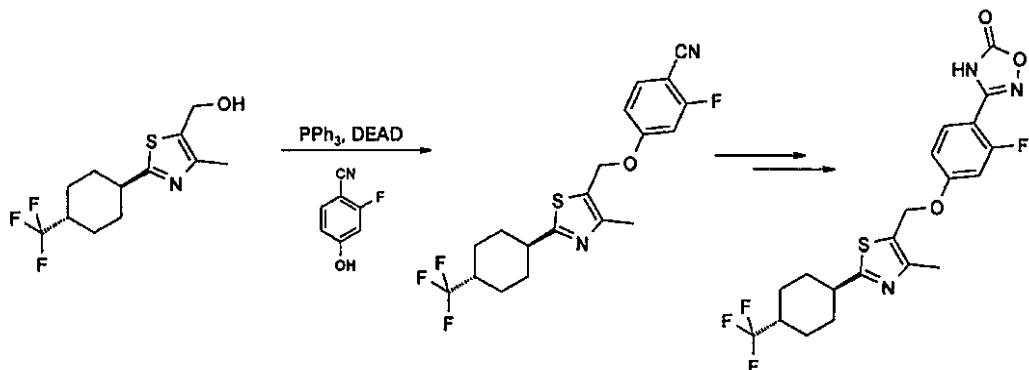
以下の実施例の物質を、方法 A に従って製造した。

【実施例 65】

3 - {2 - フルオロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル} - 4H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン

10

【化199】

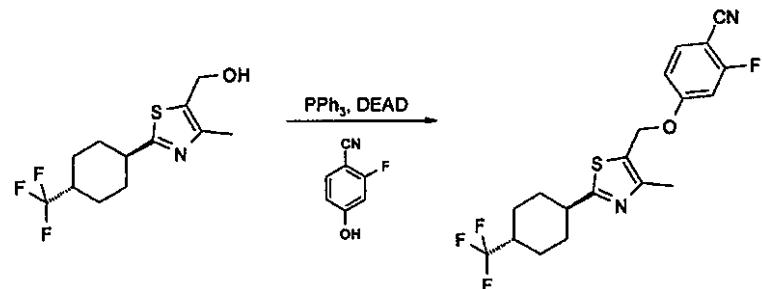


20

【0420】

2 - フルオロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - ベンゾニトリル

【化200】



30

2 - クロロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - ベンゾニトリルの項で記載した方法に従い、2 - フルオロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - ベンゾニトリルを、[4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イル] - メタノール、及び 2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - ベンゾニトリルから得た。

40

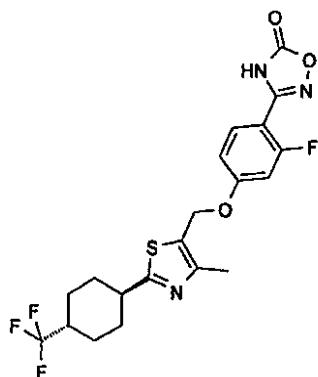
C₁₉H₁₈F₄N₂O₅ (398.43), MS (ESI) : 399.0 (M + H⁺)

。

【0421】

3 - {2 - フルオロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル} - 4H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン

【化201】



10

3 - (2 - メトキシ - 4 - {1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - オキサゾール - 5 - イル] - プロポキシ} - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンの項で記載した方法に従い、3 - {2 - フルオロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル} - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンを、2 - フルオロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - ベンゾニトリルから得た。

20

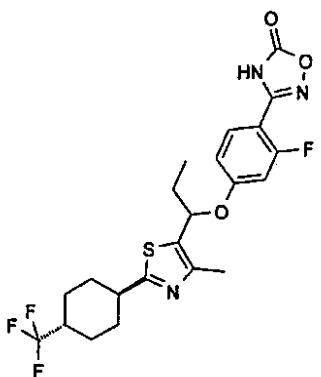
C₂₀H₁₉F₄N₃O₃S (457.45), MS (ESI) : 458.0 (M + H⁺))。

【0422】

〔実施例66〕

3 - (2 - フルオロ - 4 - {1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ} - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン

【化202】



30

3 - {2 - フルオロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル} - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンの項で記載した方法に従い、3 - (2 - フルオロ - 4 - {1 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ} - フェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンを、1 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシリル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロパン - 1 - オール、及び2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - ベンゾニトリルから得た。

40

C₂₂H₂₃F₄N₃O₃S (485.50), MS (ESI) : 486.1 (M + H⁺))。

50

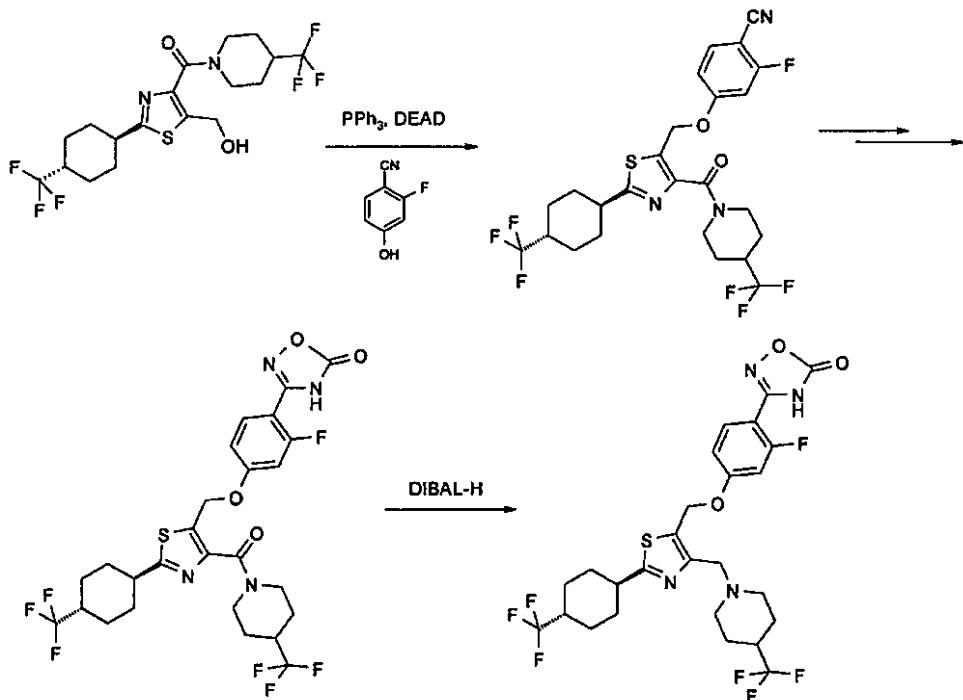
ラセミ体を、キラル相 (Chiralcel QN-AX、カラム : 35 × 6 cm、10 μm) 上での HPLC により、溶離液としてメタノール 100% を用い、流速 : 103 mL/min、UV : 254 nm の条件で、そのエナンチオマーに分離した。各エナンチオマーのエナンチオマー余剰は、キラル相 (Chiralpak 50801、カラム : 250 × 4.6 mm、20 μm) 上での分析用 HPLC により、溶離液としてメタノール / イソプロパノール / アセトニトリル = 2% / 2% / 96% を用い、3 bar、流速 : 3 mL/min、UV : 254 nm の条件で測定した。右旋性エナンチオマー : > 99% ee、Rt = 5.21 min；左旋性エナンチオマー : > 99% ee、Rt = 8.14 min。

【0423】

〔実施例 67〕

3 - {2 - フルオロ - 4 - [2 - (トランス - 1,4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル} - 4H - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - オン

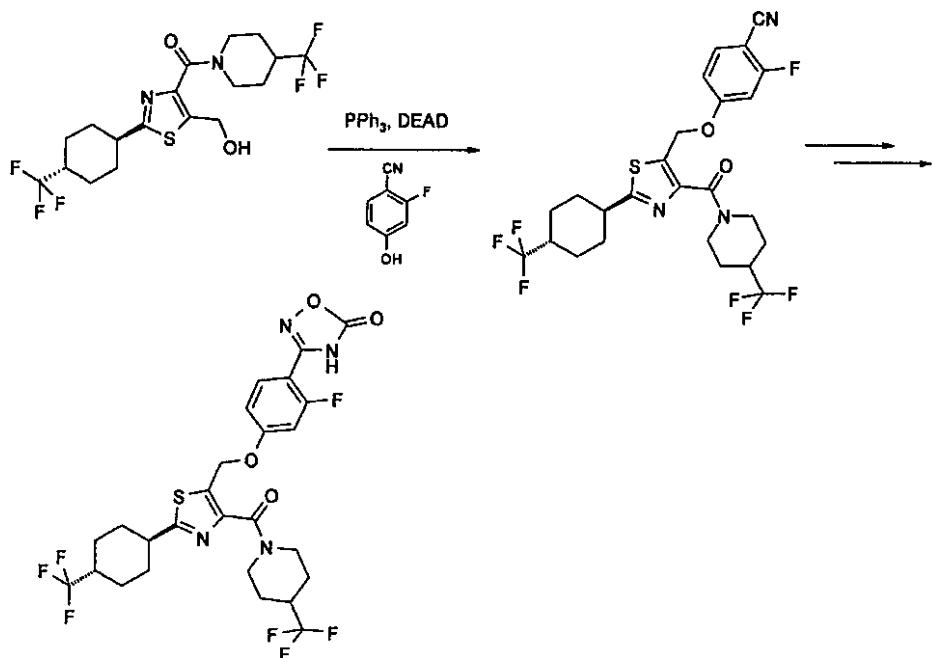
【化203】



【0424】

3 - {2 - フルオロ - 4 - [2 - (トランス - 1,4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - カルボニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル} - 4H - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - オン

【化204】



20

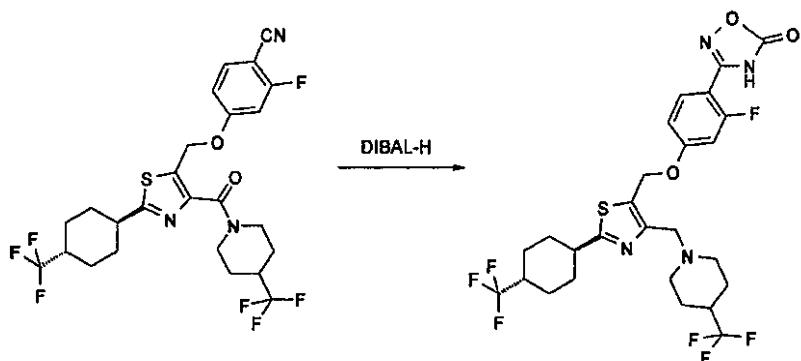
3 - { 2 - フルオロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンの項で記載した方法に従い、3 - { 2 - フルオロ - 4 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - カルボニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オンを、[5 - ヒドロキシメチル - 2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 4 - イル] - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、及び 2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - ベンゾニトリルから得た。

C₂₆H₂₅F₇N₄O₄S (622.57), MS (ESI) : 623.0 (M + H⁺) 30

【0425】

3 - { 2 - フルオロ - 4 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン

【化205】



50

3 - { 2 - フルオロ - 4 - [2 - (トランス - 1 , 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - カルボニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン (

50

140 mg) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、室温で、1 M のジイソブチルアルミニウムヒドリドのテトラヒドロフラン (1.1 mL) 溶液を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を NaHSO₄ の水溶液及びジクロロメタンに注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル (ジクロロメタン / アセトン = 93 / 7) 上での分取型薄層クロマトグラフィーにより精製し、3 - { 2 - フルオロ - 4 - [2 - (トランス - 1,4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - オン (37 mg) を白色固体として得た。

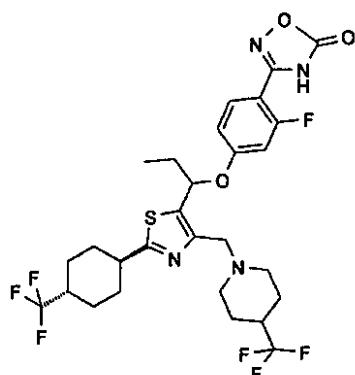
C₂₆H₂₇F₇N₄O₃S (608.58), MS (ESI) : 609.1 (M + H⁺) . 10

【0426】

〔実施例68〕

3 - (2 - フルオロ - 4 - { 1 - [2 - (トランス - 1,4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - オン

【化206】



3 - { 2 - フルオロ - 4 - [2 - (トランス - 1,4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - オンの項で記載した方法に従い、3 - (2 - フルオロ - 4 - { 1 - [2 - (トランス - 1,4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - プロポキシ } - フェニル) - 4 H - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - オンを、[5 - (1 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - (トランス - 1,4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 4 - イル] - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、及び2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - ベンゾニトリルから得た。

C₂₈H₃₁F₇N₄O₃S (636.64), MS (ESI) : 637.1 (M + H⁺) . 40

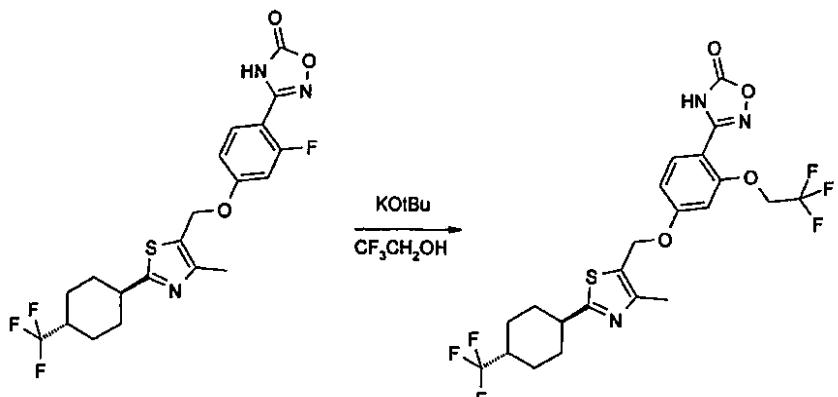
【0427】

以下の実施例の物質を、方法Jに従って製造した。

〔実施例69〕

3 - [4 - [4 - メチル - 2 - (トランス - 1,4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - 2 - (2,2,2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 4 H - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - オン

【化207】



トリフルオロエタノール (96 μL) の溶液に、0で、1Mのカリウムtert-ブトキシドのtert-ブタノール溶液 (1.31mL) を徐々に加えた。得られた溶液を、3-[2-フルオロ-4-[4-メチル-2-(トランス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル]-4H-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン (100mg) のテトラヒドロフラン (4mL) 溶液に、0で徐々に加えた。得られた混合物を終夜攪拌し、温度が室温まで温まるにまかせ、次いで封管中マイクロウエーブ照射下、120で45分間加熱した。トリフルオロエタノール (48 μL) 及び1Mのカリウムtert-ブトキシドのtert-ブタノール溶液 (0.65mL) を含む溶液を加え、そして混合物を封管中マイクロウエーブ照射下で、120で20分間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル (25mL) 及び水 (25mL) に取った。水相を分離し、酢酸エチル (10mL) で3回抽出した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の生成物を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(ヘプタン100ヘプタン/酢酸エチル=30/70の勾配溶離液)により精製し、次いでシリカゲル上の分取型薄層クロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=30/70)で精製し、3-[4-[4-メチル-2-(トランス-1,4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-フェニル]-4H-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン (24mg) を白色固体として得た。

C₂₂H₂₁F₆N₃O₄S (537.48), MS (ESI) : 538.0 (M+H⁺)。

20

20

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2006/009303
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/4245 C07D413/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2005/097762 A (AVENTIS PHARMA INC [US]; MCGARRY DANIEL G [US]; CHANDROSS KAREN [US];) 20 October 2005 (2005-10-20) the whole document -----	1-31
P,A	EP 1 586 573 A1 (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]; SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH [DE]) 19 October 2005 (2005-10-19) the whole document -----	1-31
A	US 5 641 796 A (DOMINIANI SAMUEL J [US]; ET AL) 24 June 1997 (1997-06-24) the whole document -----	1-31
A	EP 1 424 330 A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO [JP]) 2 June 2004 (2004-06-02) the whole document -----	1-31
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
"E" earlier document but published on or after the international filing date		
"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art		
"Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
20 April 2007	27/04/2007 06.07.07	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Deutsch, Francis	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2006/009303

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category*	Reference of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 710 063 B1 (CHAO ESTHER YU-HSUAN [US]; ET AL) 23 March 2004 (2004-03-23) the whole document -----	1-31
A	KULKARNI S S ET AL: "Three-Dimensional Quantitative Structure Activity Relationship (3-D-QSAR) of Antihyperglycemic Agents" 1999, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, PAGE(S) 1475-1485 , XP002345584 ISSN: 0968-0896 the whole document -----	1-31
A	WO 00/78313 A (MERCK & CO INC [US]; DESAI RANJIT C [US]; SAHOO SOUYMA P [US]; BERGMAN) 28 December 2000 (2000-12-28) the whole document -----	1-31
A	WO 03/015774 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BOYD SCOTT [GB]; CAULKET) 27 February 2003 (2003-02-27) the whole document page 67; example R -----	1-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/009303

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 23-30 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 5.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/009303

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2005097762	A	20-10-2005		AU 2005230837 A1 CA 2561738 A1 EP 1735303 A2 KR 20060135854 A		20-10-2005 20-10-2005 27-12-2006 29-12-2006
EP 1586573	A1	19-10-2005		AR 050576 A1 AU 2005231916 A1 CA 2561627 A1 WO 2005097786 A1 KR 20060135857 A		08-11-2006 20-10-2005 20-10-2005 20-10-2005 29-12-2006
US 5641796	A	24-06-1997		AU 3971995 A CA 2203277 A1 EP 0789570 A1 JP 10508030 T WO 9613264 A1		23-05-1996 09-05-1996 20-08-1997 04-08-1998 09-05-1996
EP 1424330	A1	02-06-2004		BR 0211844 A CA 2457054 A1 CN 1568316 A WO 03016291 A1 MX PA04001258 A US 2005054674 A1		31-08-2004 27-02-2003 19-01-2005 27-02-2003 06-06-2005 10-03-2005
US 6710063	B1	23-03-2004		AT 297384 T AU 765347 B2 AU 5817100 A BR 0011891 A CA 2377126 A1 CN 1358179 A CZ 20014664 A3 DE 60020701 D1 DE 60020701 T2 WO 0100603 A1 EP 1189895 A1 ES 2243276 T3 HK 1042897 A1 HU 0201858 A2 JP 3490704 B2 JP 2003503399 T JP 2003313141 A MX PA01013244 A NO 20016078 A NZ 515676 A PL 353135 A1 PT 1189895 T TR 200103612 T2 TW 256389 B ZA 200109804 A		15-06-2005 18-09-2003 31-01-2001 05-03-2002 04-01-2001 10-07-2002 13-03-2002 14-07-2005 04-05-2006 04-01-2001 27-03-2002 01-12-2005 02-12-2005 28-09-2002 26-01-2004 28-01-2003 06-11-2003 02-07-2002 13-12-2001 28-05-2004 20-10-2003 31-10-2005 21-05-2002 11-06-2006 28-02-2003
WO 0078313	A	28-12-2000		AU 770870 B2 AU 5746800 A CA 2377246 A1 EP 1194147 A1 JP 2003502370 T		04-03-2004 09-01-2001 28-12-2000 10-04-2002 21-01-2003
WO 03015774	A	27-02-2003		AT 323487 T AT 334678 T		15-05-2006 15-08-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2006/009303

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03015774	A	BR 0212008 A	28-09-2004
		CA 2457410 A1	27-02-2003
		CN 1568185 A	19-01-2005
		EP 1420784 A1	26-05-2004
		HK 1064598 A1	29-09-2006
		HU 0401213 A2	28-12-2004
		IS 7150 A	13-02-2004
		JP 2005525291 T	25-08-2005
		JP 2005320343 A	17-11-2005
		MX PAG4001500 A	14-05-2004
		NO 20040686 A	17-02-2004
		NZ 531193 A	29-07-2005
		US 2005080106 A1	14-04-2005
		ZA 200401015 A	06-05-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/08 (2006.01)	A 6 1 P 3/08	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 5/50 (2006.01)	A 6 1 P 5/50	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 17/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 17/18 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/08 (2006.01)	A 6 1 P 17/12	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 17/18	
A 6 1 P 11/16 (2006.01)	A 6 1 P 17/08	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/18 A 6 1 P 11/16 A 6 1 P 11/00 A 6 1 P 43/00 1 1 1	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF, BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO, CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,L C,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG ,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 シュテファーニエ・カイル

ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン . サノフィ - アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

(72)発明者 マティーアス・ウーアマン
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン . サノフィ - アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

(72)発明者 パトリック・ベルナルデリ
フランス国 7 5 0 1 3 パリ . アヴェニュドゥフランス 1 7 4 . サノフィ - アベンティス . デパルテ
マン・ブレヴエ

(72)発明者 マイケ・グリエン
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン . サノフィ - アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

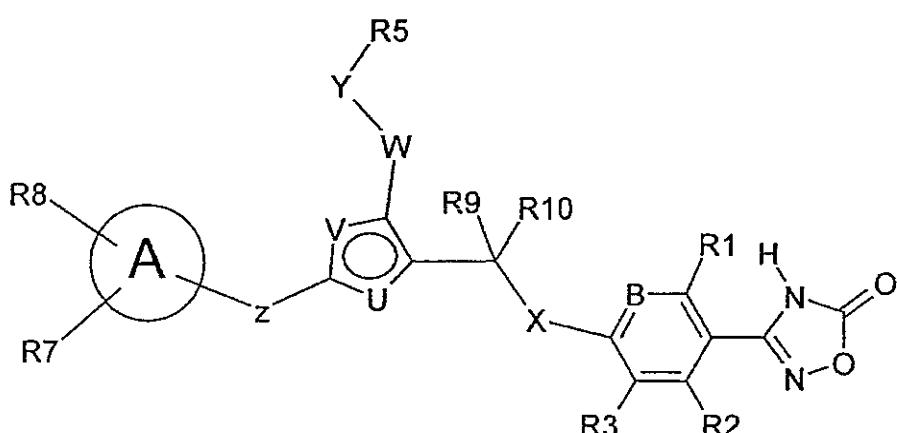
(72)発明者 ヴォルフガング・ヴェントラー
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン . サノフィ - アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

(72)発明者 カレン・チャンドロス
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . コーポレイトイライヴ 5 5
. サノフィ - アベンティス・ユー・エス・インコーポレイテッド

(72)発明者 ラン・リー
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . コーポレイトイライヴ 5 5
. サノフィ - アベンティス・ユー・エス・インコーポレイテッド

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 BB08 CC58 CC62 CC94 DD10 DD12
DD14 DD22 DD52 DD58 DD62 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC71 BC82 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10
MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA15 ZA16 ZA18 ZA37 ZA39
ZA40 ZA42 ZA45 ZA51 ZA54 ZA59 ZA60 ZA61 ZA66 ZA70
ZA75 ZA89 ZA96 ZB11 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35
ZC04 ZC33 ZC35 ZC41

【要約の続き】



(I)